Aus der I. Medizinischen Klinik der
Freien Universität Berlin im Städt. Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. G. Neuhaus

VERSUCHE ZUR TOXOPLASMINBEHANDLUNG BEI DER CHRONISCHEN TOXOPLASMOSE

– Ein Beitrag zur sogenannten "spezifischen" Desensibilisierung –

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1970

vorgelegt von
Joachim Lais
aus Berlin

Aus der I. Med. Klinik der
Freien Universität Berlin
im Städt. Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr. med. G. Neuhaus

Versuche zur Toxoplasminbehandlung bei der chronischen Toxoplasmose

- Ein Beitrag zur sogenannten "spezifischen" Desensibilisierung -

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von: Joachim Lais
aus: Berlin

ehem. Dekan:	Professor Dr.med. Herbert Lax
Referent:	Professor Dr.med. Meta Alexander
Korreferent:	Professor Dr.med. Günter Stüttgen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der ehem. Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21. 8. 1970

Inhaltsübersicht

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Literatur und Problematik	2
	a) Historische Daten	
	b) "Desensibilisierung" oder fraktionierte Antigengabe	
	c) Mögliche Effekte von fraktionierten Antigengaben	
III.	Material	9
	a) Allgemeine Einteilung (m. Literaturangaben)	
	aa) Chorioretinitis	
	ab) Pathologische Schwangerschaften und Kinderwunsch	
	ac) "Pseudoneurasthenie"	
	ad) Lymphome und Neurasthenie	
	b) Eigene Patienten	16
IV.	Methodik der Toxoplasminbehandlung	22
V.	Ergebnisse	29
VI.	Diskussion	51
	a) Methodik	
	b) Behandlungserfolg	
	c) Theoretische Erörterung (zu II c)	
VII.	Zusammenfassung	59
VIII.	Anhang	
	a) Titel der Tabellen und Abbildungen	60
	b) Titerverläufe zu Abb. X	62
IX.	Literaturübersicht	63-70

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546513_0049

Einführung

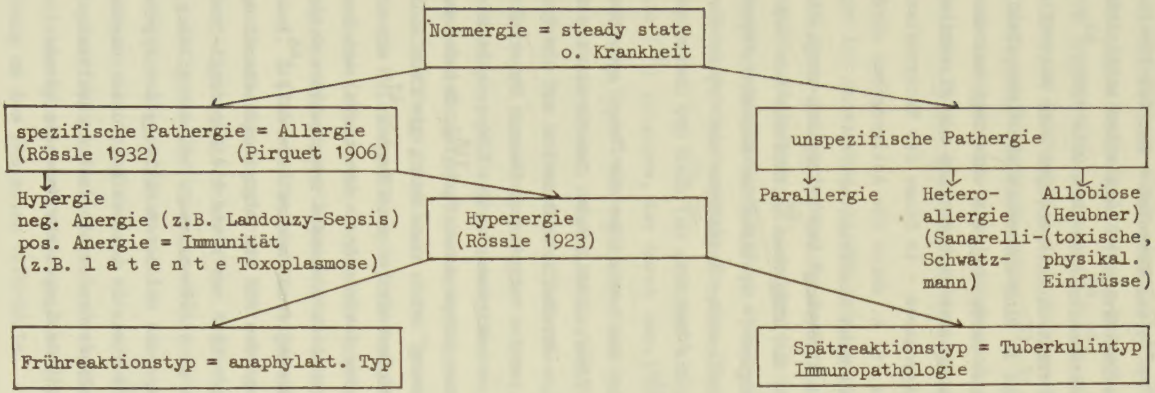
Die verschiedenen Formen der akuten Toxoplasmose ([1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 28, 110]) sind heute dank des Antimalaria-Mittels Pyrimethamin in Kombination mit Sulfonamiden - besonders Sulfadiazin - gut zu beherrschen.([5, 8, 27, 29, 110]). Zum Teil werden auch Antibiotika angewendet, wie Chloramphenicol, Chlortetracyclin und Spiramycin ([111]). Schwierigkeiten bereitet dagegen die Behandlung chronischer, bzw. subakuter oder rezidivierender Verlaufsformen der Toxoplasmose ([2, 3, 110]), die auf keine bisher bekannten Medikamente ansprechen, wahrscheinlich, weil die intra-zystische Lagerung der Toxoplasmen ([3, 9, 109]) das Wirksamwerden dieser Mittel unmöglich macht. Ob eine latente Toxoplasmainfektion, d. h. positiv serologische Titer ohne Krankheitssymptomatik, zur "Reaktivierung" neigt und deswegen in gewissen Fällen prophylaktisch behandelt werden soll, darüber herrscht keine Einigkeit ([2, 3, 7, 8, 9, 10-13]). - J. K. Frenkel (14) äußerte 1948 die Ansicht, daß in der Pathogenese der chronischen Toxoplasmose - besonders bezüglich der Zystenbildung und deren eventueller Ruptur - außer dem direkten Parasiteneinfluß auch die Sensibilisierung von Geweben und Organen eine Rolle spielen müsse ([6, 15]). Er behandelte dementsprechend 9 an Chorioretinitis erkrankte Patienten mit Toxoplasmin-Antigen ([16, 17]), wobei bei 8 Patienten die Läsionen am Augenhintergrund inaktiv wurden. Eine Parallelität zur Tuberkulinbehandlung Robert Kochs ([26]) wurde postuliert ([25, 16, 6]). - Verschiedene Autoren benutzten danach "Toxoplasmin" im Tierexperiment oder beim Menschen entweder im Sinne einer aktiven Immunisierung ([19-23]) oder zur "sog. spezifischen Desensibilisierung" ([24, 25, 51]). Jira et al. ([25]) publizierten 1963 ihre umfassenden "Desensibilisierungsversuche" an 52 Patienten, deren Erfolgsquote sie mit ungefähr der Hälfte der behandelten Patienten angaben.

Meine Aufgabe war es nun, unter den an Toxoplasmose erkrankten Patienten der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin diejenigen herauszusuchen, die als chronisch oder rezidivierend krank, bzw. latent infiziert und krank anzusehen waren. Sie sollten ambulant, in großer Serie und über längere Zeit mit Toxoplasmin-Antigen (Hersteller: Seruminstitut Berlin und Chemisch-Pharmazeutische Fabrik Heyl & Co. Berlin 37) "desensibilisiert" werden.

Literaturübersicht und Problematik

Im Jahre 1890/91 führte Robert Koch die Tuberkulinbehandlung als "Heilmittel" gegen die Tuberkulose ein ([26], [30]); in der Folgezeit wurde sie von verschiedenen Autoren (zit. nach [31]) angewandt und in der Methode modifiziert. Neuerdings berichtet Rusti ([32]) über Erfolge bei der Tuberkulinbehandlung. Erste, sehr schwerwiegende negative Erfahrungen nach Tuberkulintherapie veröffentlichte Rudolf Virchow ([33]) . Die von uns angewandte subkutane Toxoplasminbehandlung geht methodisch auf Robert Koch und B. Vos zurück ([31]).

Tuberkulose und Toxoplasmose verhalten sich als chronische Krankheiten sehr ähnlich. Beides sind eher chronisch verlaufende, zyklische Infektionskrankheiten ([110], [117]), beide können ubiquitär in allen Organen vorkommen; das Toxoplasma Gondii bevorzugt allerdings die Zellen des R. E. S. und des Zentralnervensystems ([112]). Wie bei der Tuberkulose werden die bei der Toxoplasmose allergologisch auftretenden Reaktionsformen dem sog. Spätreaktionstyp (= Tuberkulintyp) zugerechnet ([34-36]). Sie hat damit bestimmte Eigenschaften, wie Spätreaktion im Hauttest, neben humoraler auch sessile Antikörperbildung, Fähigkeit zur Granulombildung usw. ([37]).Es bleibt zu erwähnen, daß nach neuester Auffassung die Lymphozyten als Antigenträger angesehen werden, die das Antigen den Lymphknoten zuführen sollen und dort bei spezifischen Lymphozyten die Bildung von Antikörpern veranlassen ([113]). Tuberkulose und Toxoplasmose stehen damit im Gegensatz zu den (hyperergisch) - allergischen Reaktionsformen vom sog. Frühreaktionstyp ([38], [39]).
Abb. I soll die Stellung der Toxoplasmose innerhalb des Systems der allergischen Reaktionsformen zeigen (siehe Seite 3, zusammengestellt nach [35], [40]).



Anaphylaxie (Richet 1902)

Eigenschaften:	Krankheiten:
humorale AK Hautprobe (Frühreaktion)	Serumkrankh., Urticaria, Nahrungsmittel- allergie, Artusphänomen, Panarteritis nodosa?

Atopie (Coca 1929)

Eigenschaften:	Krankheiten
Reagine (hautsensibili- sierende AK) Erythem-Reakt. Prausnitz- Küstner- Versuch	Heufieber, Asthma bronchiale, Säuglingsekzem, Gastro- intestinale Allergie

Eigenschaften:	Krankheiten:
sessile AK ("Transfer factor" d. Lymphozyten) IDT vom Spät- reaktionstyp	a) Infektionsallergie, Tuberkulose, Tularämie, Typhus, Histoplasmose, Toxoplasmose etc. b) Kontaktdermatitiden

Bei allen drei Formen des hyperergischen Formenkreises soll nun eine sog. "spezifische Desensibilisierung" möglich sein ([41]). Dieser Begriff stammt von Besredka ([42, 43]) und bedeutet - ähnlich wie nach dem etwa 14 Tage dauernden Refraktärstadium nach einem anaphylaktischen Schock im Tierexperiment (= Antianaphylaxie nach Otto 1906; [44]) -, daß durch "in refracta dosi" verabreichtes Antigen eine Neutralisierung von zirkulierenden Antikörpern im Blut und somit ein "Unempfindlichwerden erreicht wird. Heute gilt diese Auffassung als widerlegt und man denkt (A) bezüglich der Anaphylaxie an eine Herabsetzung der Histaminschwelle durch die fraktionierten Antigengaben - im Sinne der Tachyphylaxie bzw. einer paradoxen Tachyphylaxie; d. h. durch die Antigengaben würde das Histamin am Erfolgsorgan zunehmend ineffektiver. -
(B) Die "spezifische Desensibilisierung" bei allergisch-atopischen Erkrankungen erklärt man sich als komplexen Mechanismus der (a) in der Abbindung eines Teils der Reagine (= spezifischer Hautantikörper), (b) in der Bildung neuer blockierender Antikörper und (c) in der Neubildung von Reaginen - wobei die Reaktion (a) über (c) überwiegt - bestehen soll ([38, 44, 45, 114]). -
(C) Ähnliche Vorstellungen hat man heute über die "sog. spezifische Desensibilisierung" bei der Tuberkulinallergie. Danach ist die Tuberkulinreaktion im Hauttest eine entzündliche Reaktion auf ein Toxin, welches erst nach der Injektion des exogen zugeführten Tuberkulins durch Komplettierung mit einer endogenen, an der Körperzelle vorhandenen phosphorhaltigen Substanzgruppe entsteht ([118]). Bei der sog. "spezifischen Desensibilisierung" würde dann durch die fraktionierte Antigenzufuhr (allergische Stufenreaktion nach Berdel [47]) ein neugebildeter desensibilisierender Antikörper (= Antitoxin) mit dem vorbeschriebenen toxisch-allergisch wirkenden tuberkulösen Antigen-Antikörper-Komplex (= Toxin) reagieren (neutralisieren?) ([46]). Entsprechende Vorstellungen müssen für die Toxoplasminbehandlung angenommen werden. (Im übrigen hält man heute die Hyperergie vom verzögerten Reaktionstyp für eine Zwischenstufe bei der Bildung von zirkulierenden Antikörpern und bei der Ausbildung der Hyperergie vom anaphylaktischen Typ ([41]) - was in unserem Fall unter Umständen eine Beeinflussung der zirkulierenden serologisch nachweisbaren Antikörper durch die fraktionierte Antigenzufuhr bedeuten könnte.)

Da die Ursache der teilweise festzustellenden Wirkung von fraktioniert zugeführten Antigengaben bisher durchaus nicht geklärt ist, andererseits dadurch eine Aufhebung einer einmal stattgehabten Sensibilisierung nicht stattfindet (was Desensibilisierung bedeuten würde), spricht man heute besser von Hyposensibilisierung ([44, 56]), oder im Fall der allergischen Reaktion von dem Spätreaktionstyp, da hier die Mechanismen noch ungeklärter sind, von Antigenbehandlung ([51, 55, 57]). Daher sprechen wir im folgenden nunmehr von Toxoplasminbehandlung und verstehen darunter: "fraktionierte Zufuhr kleinster Antigenmengen in steigender Dosierung" ([44]).

Im übrigen ist festzustellen, daß keine einheitliche Meinung über den Wirkeffekt einer Antigenbehandlung besteht. Es gibt Autoren, die parallergische Einflüsse ([48]), andere,die heteroallergische im Sinne des Sanarelli-Schwarzmann-Phänomens vermuten ([49-51]). Kabelitz gar hält die Toxoplasminbehandlung für eine "Sensibilisierung", die deswegen abzulehnen ist ([52, 59]). Dem steht eine Beobachtung von Eichenwald ([99]) entgegen, der durch Gabe eines spezifischen (AK-haltigen) Antiserums eine Reaktivierung einer chronischen Mäuse-Toxoplasmose mit Parasitämie beobachtete, welche durch ACTH und Cortison unterbunden werden konnte; der Mechanismus blieb unklar. Frenkel et al. ([6]) empfehlen deswegen auch bei Zysten-induzierter Augen- und Hirntoxoplasmose die Corticoidtherapie, da so die "entzündlichen und besonders hyperergischen Komponenten der Schädigung" herabgesetzt werden könnten (vergl. auch [110, 61]). - Die Frage, inwieweit durch fraktionierte Antigengaben eine unspezifische Reizkörpertherapie (wie bei der Pyriferkur [72]) im Sinne eines rascheren Abbaus von Stoffwechselzwischenprodukten, bzw. einer Umstimmung des Hypophysen-Nebennierenrindensystems nach Selye ([54, 55, 53]) stattfindet, ist nicht entschieden. - Dagegen bringen Placeboversuche zumindest für die hyperergischen Erkrankungen vom Frühreaktionstyp statistisch signifikant schlechtere Ergebnisse ([54]). - Endlich ist zu vermuten, daß gerade bei unserer weiter unten besprochenen sehr umfangreichen dritten Gruppe von Patienten (sog. pseudoneurasthenischer Symptomkomplex bei Toxoplasmose) ein psychologischer, nur vorübergehender Therapieeffekt einfach dadurch erreicht wurde, daß die fraktionierte Toxoplasmintherapie ja mehrmonatige Behandlung, intensive Kontrolle des und Bemühung um den Patienten erforderte.

Bei der Suche nach möglichen Therapieeffekten der fraktionierten Toxoplasminbehandlung soll noch Radenbach ([58]), der anhand der Tuberkulose bei zyklisch verlaufenden Infektionskrankheiten eine vierphasige Änderung der Nebennierenrindenfunktion im Verlauf der Krankheit postuliert, zitiert werden. Er unterscheidet

1. eine Vorphase der Erkrankung mit funktionellem passagerem Hypocortizismus,

2. die akute Phase der Erkrankung mit entsprechendem Hypercortizismus,

3. die subakute oder chronische Phase mit funktionellem, passagerem Hypocortizismus,

4. schließlich die Reparationsphase mit funktionellem, passagerem Hypercortizismus.

Die Vorphase und die akute Phase der Erkrankung nach diesem Schema interessieren uns bei unserer Betrachtung insofern nicht, da wir, später noch eindeutiger ausgeführt, Patienten mit chronischer Toxoplasmose oder latenter Infektion behandelt haben. Für unsere theoretischen Betrachtungen sind also nur die 3. und 4. Phase von Bedeutung, die, wie in Tabelle II (gekürzt nach [55]) angegeben, jeweils durch folgende Symptomatik charakterisiert sind:

3. Subakute oder chron. Krankheitsphase = Zeichen des Hypocortizismus	4. Reparationsphase = Zeichen des funktionellen, passageren Hypercortizismus
a) Oligophagie, -dipsie mit Folgen	a) Polyphagie, -dipsie, Ödemneigung, Fettsucht (Stamm-)
b) Subazidität, Übelkeit, Durchfallneigung	b) Superazidität, Ulcusneigung
c) Diffuse Hyperpigmentierung	c) Ausfall der Kopfhaare, Akne, Follikulitis
d) Niedriger RR, Kollapsneigung	d) Hoher RR, Plethorische Gesichtsröte, Petechiale Hautblutungen
e) "tox." Anämien, relativ hohe Lymphozytenzahl, Eosinophilie, hohe y-Globuline	e) evtl. Polyglobulie, Eosinopenie, niedrige y-Globuline, relativ hohe ß-Globuline, BSG verlangsamt
f) Oligo-, Amenorrhoe	f) Polymenorrhoe, Meno-Metrorrhagie, Mastodynie, Herabsetzung der Libido, Schilddrüsenvergrößerung, Schlafsucht
g) hohe IDT-Empfindlichkeit, psychische und körperliche Überempfindlichkeit	g) Dämpfung allergischer Reaktionen (Hauttest, Asthma etc.), niedrige Körpertemperatur
h) gute Resistenz gegen Grundkrankheit und andere Infektionen, schlechte gegen Toxine	h) Resistenzminderung gegenüber Infektionen, gehäuft interkurrente Infekte, gute Resistenz gegen Bakterientoxine

Tabelle II (gekürzt nach Radenbach [55])

Bezieht man diese Überlegungen auf unsere Frage nach dem Wirkprinzip der fraktionierten Toxoplasmin-Antigenzufuhr, so ist zu fragen, ob die Toxoplasmingaben in refracta dosi nicht eine Verschiebung von der chronischen Phase in die Reparationsphase (und vielleicht umgekehrt z. B. bei der latenten Toxoplasmainfektion) bewirken.

Allerdings wäre dann auch die für die Tuberkulose geltende Forderung der chronischen, fortlaufenden medikamentösen Weiterbehandlung zu stellen ([115]).

In der folgenden Abb. I sind noch einmal die nach Durchsicht der Literatur in Frage kommenden Wirkungsmöglichkeiten bei der fraktionierten Toxoplasmin-Antigentherapie zusammengestellt.

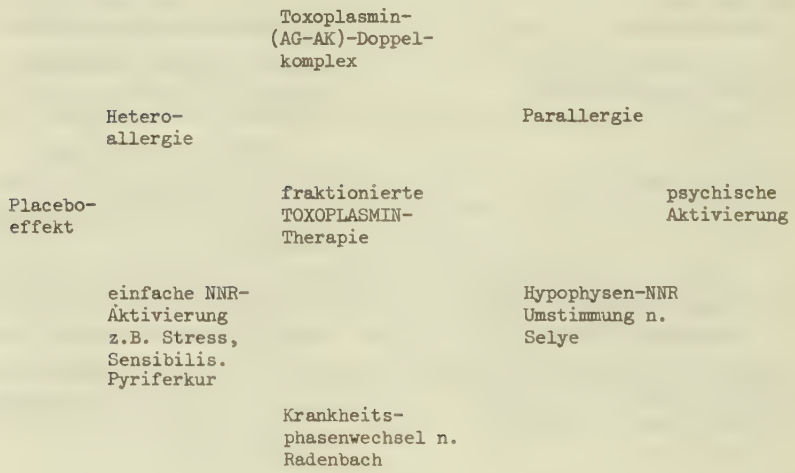


Abb. I: Mögliche Therapieeffekte der fraktionierten Toxoplasmin-Antigentherapie.

Material

Allgemeine Einteilung (mit Literaturangaben)

Für die Toxoplasminbehandlung kommen nach Jira ([25]) drei Manifestationsformen der chronischen (bzw. rezidivierenden) Toxoplasmose in Frage:

1. Patienten mit chronischer Chorioretinitis, Uveitis und Skleritis bei Toxoplasmose.

2. Patienten mit pathologisch verlaufenden Schwangerschaften: Spontanaborte, geschädigte Kinder - bei positiven serologischen Titern im Sabin-Feldman-Test und in der KBR der Mutter.

3. Patienten mit dem sog. "pseudoneurasthenischen Syndrom", mit in der Regel niedrigen serologischen Titern bei einem stark positiven Intradermaltest (IDT) und oft verdächtiger oder auch unverdächtiger Anamnese. Diese letztgenannten Patienten würde man nach der in der Einleitung gegebenen Einteilung zum Teil als latent infiziert (und nicht toxoplasmosekrank) bezeichnen ([60, 2, 1]), obgleich die Trennung dann natürlich nicht mehr aufrecht zu erhalten ist, wenn die "Pseudoneurasthenie" als wirkliche Folge des Toxoplasmeninfekts gedeutet wird.

Die meisten Autoren sind der Ansicht ([60-64]), daß bei Patienten der ersten Gruppe oft nicht zu klären ist, ob die spezifische Form der Toxoplasmose am Auge angeboren und später reaktiviert oder überhaupt erst spät erworben wurde. Nach Kabelitz ([60]) ist die rezidivierend auftretende Toxoplasmose die wieder akut gewordene Erkrankung mit nach und nach ansteigendem SF- und KBR-Titer; die chronische Toxoplasmose kennzeichne dagegen mittlere bis hohe SF- und KBR-Titer bei weiteren klinischen Anhaltspunkten für einen chronischen, entzündlichen Prozeß. Der IDT müßte in beiden Fällen stärker positiv sein. - Die chronische Toxoplasmose (auch die latente Toxoplasmeninfektion) wird erklärt durch die intrazystische Lagerung der

Toxoplasmen - bzw. eine granulomatöse Entzündung -, die somit vor der Einwirkung von Antikörpern (und Medikamenten) weitgehend geschützt sind, gleichzeitig aber als dauerndes Antigendepot wirken sollen ([10]). Danach besteht ein Gleichgewicht zwischen Parasit und Organismus; die zunehmende Antikörperproduktion der akuten Erkrankung würde die zunehmende Zystenbildung hervorrufen. Bei Verschiebung des Gleichgewichts zu Gunsten der Antikörperproduktion sollen die Erreger auch im Zystenstadium untergehen können ([65]) (Toxoplasmin-(AG-AK)-Doppelkomplex?). Durch Resistenzminderung (Kachexie, Schwangerschaft, Reparationsphase nach Radenbach?) soll es dagegen zur Reaktivierung von Toxoplasmen aus Zysten mit konsekutivem AK-Anstieg kommen können ([2, 58]). Im übrigen hängt natürlich die Höhe des Antikörperspiegels von der Virulenz und dem Stamm der infizierenden Toxoplasmen ab ([6]). Nach Frenkel und Beverly soll auch eine spontane (?) Zystenruptur möglich sein, die am Ort der Freisetzung von Toxoplasmen eine lokale, vorwiegend hyperergisch-entzündliche Reaktion von 100 bis 400 µ Größe bewirkt, die außer am Auge klinisch sonst inapparent bleibt ([10]). Remington ([10]) wies nach, daß bei seropositiven Individuen überall Zysten vorkommen können. Am Auge sollen nun Rezidive, z. B. einer Chorioretinitis vorzugsweise bei niedrigen AK-Spiegeln auftreten; nach Jacobs ([68]) können durch sinkende Antikörperspiegel toxoplasmenhaltige Zysten in der Retina erneut platzen, weswegen andererseits im akuten Stadium der Erkrankung mit entsprechend höherem Antikörpertiter seltener Manifestationen der Toxoplasmose am Auge beobachtet werden. Remsky ([61]) hält Rezidive demgemäß für endogene Reinfekte und nicht für allergische Reaktionen. Andererseits sollen jedoch nach Frenkel und Jacobs ([61, 17]) Rezidive sowohl durch Zunahme als auch durch Abnahme des Immunitätsgrades hervorgerufen werden können. Demnach wäre jede - nicht durch Hemmung der Antikörperbildung bedingte - medikamentös ausgelöste Titerveränderung als Hinweis auf die Wirksamkeit der angewandten Behandlung zu werten ([70]): Titeranstieg = anamnestische Reaktion auf Antigenfreisetzung aus geschädigten Toxoplasmen - Titerabfall = Verbrauch vorhandener Antikörper durch medikamentös provozierten Antigenschub.

Daher empfiehlt auch Frenkel zur Unterstützung der Antikörperbildung Injektionen von Toxoplasmin, wodurch die aufgetretenen entzündlichen Prozesse abheilen sollen ([11]). Durch die stetig ansteigende Antigenzufuhr kommt es jedoch(neben der "Hyposensibilisierung") gleichzeitig zum Ansteigen des AK-Titers, so daß kaum entschieden werden kann, welcher der beiden Immunmechanismen bei positivem Heilerfolg ("Hyposensibilisierung" oder passive Immunisierung) der effektvollere wäre ([6]), - wenn man nicht gar bei negativem Erfolg mit einer Umpolung von der chronischen in die Reparationsphase der Infektionskrankheit mit niedriger, auch endogener Reinfekttoleranz rechnen muß.

Bei der Behandlung von Frauen mit "pathologischen Schwangerschaften" gehen Jira et al. ([25]) davon aus, daß eine "lokale, organgebundene Hyperergie von verschiedenen Teilen des weiblichen Genitalapparates an Entzündungen der Adnexe und Parametrien teilnehmen und so zu verschiedenartiger Schädigung der Frucht während der Schwangerschaft führen kann". Sie empfehlen sogar die Toxoplasminbehandlung während der Schwangerschaft, auch wenn ein "künstlicher Anergiezustand" (wie er sich im IDT ausdrückt) durch die Toxoplasminbehandlung bereits geschaffen wäre, da dieser nicht dauerhaft ist und andererseits "mit statistisch signifikanter Wahrscheinlichkeit" eine Abortgefahr bei seropositiven Frauen viel größer ist als bei seronegativen. - Die Monographien und Einzelarbeiten gerade über das Problem der möglichen Infizierung der Leibesfrucht und ebenso experimentelle Untersuchungen auf diesem Gebiet sind sehr zahlreich (vergl. [1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 18, 77-89]). Zusammenfassend läßt sich sagen, daß in der Regel die Gefahr für einen Spontanabort oder die Mißgeburt eines Kindes sehr groß ist, wenn eine Infektion der Mutter mit Toxoplasma gondii akut während der Schwangerschaft erfolgte. Theoretisch möglich, auf Grund von Tierversuchen wahrscheinlich ([82]) und in einigen Fällen beim Menschen bewiesen ([11]) erscheint die "endogene" Infizierung der Frucht durch Platzen der Zysten, die sich in der Gebärmutterschleimhaut befanden, mit entweder der Folge eines Abortes oder einer späteren diaplacentaren Übertragung von Toxoplasmen in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft (Placentabarriere in der ersten Hälfte der Schwangerschaft).

Paul ([18]) stellte aus diesem Grunde ein 4-Punkte-Programm auf, wann intra-graviditatem behandelt werden soll (s. auch [110]).

Die 3. Gruppe der Toxoplasma-gondii-infizierten Patienten, bei denen eine Toxoplasmintherapie nach Jira ([25]) ratsam erscheint, sind Patienten mit einer Symptomatik, die unter dem Begriff "pseudoneurasthenischer Symptomkomplex" bzw. "Syndrom der chronischen Erschöpfung" zusammenzufassen wären. Hierher gehören Patienten, die schon jahrelang gegenüber der konventionellen Therapie refraktär sind, und die "an einem allgemeinen Unwohlsein, an Müdigkeit, Erschöpfung nach jeder Anstrengung, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, niedriger Infektresistenz, subfebrilen Temperaturen, Verdauungsstörungen und verschiedenen anderen vegetativen Störungen leiden". Die Anamnese weist oft auf passagere Lymphknotenschwellungen oder weibliche Genitalerkrankungen bei meist niedrigen serologischen Titern hin. Der IDT ist stark positiv; seine Ausführung führt leicht zu Allgemeinreaktionen, wie vorübergehendes Unwohlsein, Temperaturanstieg, Kopfschmerzen, Schmerzempfindlichkeit der Lymphknoten und vorwiegend bei Frauen mit chronischen gynäkologischen Entzündungsprozessen zu Druckgefühl und Schmerzempfindlichkeit im Unterbauch, was eine Herdreaktion vermuten läßt ([90]). Mitunter bestehen auch "Abdominalkoliken", die an eine maskierte Abdominal-Toxoplasmose mit eventueller Beteiligung der Leber und der Mesenteriallymphknoten denken lassen ([90, 98]). - Abgesehen davon, daß Toxoplasmen praktisch überall nachgewiesen wurden ([9]), haben sie eine besondere Affinität zu den Zellen des RES und des ZNS ([91]), wobei ZNS Auge und periphere Nerven einschließt ([95]). Auch in der quergestreiften Skelettmuskulatur wurden sie nachgewiesen, worauf Siim ([92]) die nach einer akuten Toxoplasmose lange bestehende Müdigkeit und Abgeschlagenheit zurückführt. - Nach vergleichenden Untersuchungen über die konnatale Enzephalomyelitis toxoplasmotica hat man 3 histomorphologische Merkmale ([9, 6]) für die zerebralen Manifestationen der Toxoplasmose beim Menschen gefordert: 1. freie Erreger, intrazelluläre Erreger und Zysten, wobei je nach Akuitätsgrad der Toxoplasmose, z. B. bei der chronischen Toxoplasmose, nurmehr vereinzelt Zysten im Randgebiet von Nekrosen zu finden sein sollen

2. Entwicklung "miliarer" Granulome, die besonders in der grauen Substanz der Hirnrinde und im Dienzephalon zu finden sind.
3. abbau- und organisationsresistente Koagulationsnekrosen. -
Die Entstehung der in 1. erwähnten Nekrosen, die ebenfalls besonders in der Hirnrinde vorkommen sollen, geht nach Frenkel auf primäre Vaskulitiden und Phlebitiden und konsekutiver Stase und Gefäßthrombenbildung zurück, die ihrerseits auf Grund von lokalen AK-AG-Reaktionen zustande kommen; ebenso wie bei einer spezifisch menschlichen Manifestationsform der konatalen Toxoplasmose, nämlich bei der periventrikulären und periaquäduktischen Vaskulitis mit Nekrose (= Ependymitis granularis, die übrigens auch für das gelegentliche Auffinden von Toxoplasmen oder Antikörpern in der Ventrikelflüssigkeit und von Antikörpern im Blut dieser Kinder verantwortlich sein soll). Es wurden verschiedene Fälle derartiger Formen von Erwachsenen-Toxoplasmose veröffentlicht ([9, 6]). Bezeichnend folgender Fall ([93]): Ein fokaler, raumfordernder Hirnprozeß, der ohne Fieber und mit SF-Titern von 1 : 256 einherging, ergab später histologisch zahlreiche Zysten, Nekrosen und Granulome, was die Deutung zuließ, daß durch Zystenruptur andere Zellen und Hirnareale lokal befallen worden waren, sich dann neue Zysten gebildet hatten, mit dem endgültigen Resultat des klinisch faßbaren, lokal entzündlichen Hirntumors. Auch hier sei noch einmal auf die Feststellung verwiesen, daß die Antikörperbildung und die Höhe des AK-Spiegels im Serum nach vollendeter Absiedelung der Toxoplasmen im ZNS (über Plexus chorioides direkt in Hirn und Liquor [96]) schnell abnimmt. Thalhammer ([10]) beschreibt übersichtlich die oligosymptomatischen Erscheinungsformen der latenten konatalen Toxoplasmose, die auch bei der Erwachsenen-Toxoplasmose zu beobachten sind. Nach Genz ([79]) fällt der bevorzugte Befall des Dienzephalons durch Toxoplasmen auf. Bezüglich der zerebralen Erwachsenen-Toxoplasmose schreibt Kabelitz ([2]): "Wie weit flüchtige Toxoplasma-Enzephalitiden nachhaltige Störungen, etwa Kopfschmerzen, Schwindel, Neigung zu vegetativen Störungen, Schwerhörigkeit etc., verursachen können, läßt sich nicht allgemein beantworten. Mit der Möglichkeit solcher "Defektheilungen" muß aber gerechnet werden." In diesem Zusammenhang wurde sogar von einer

"Dienzephalose" als Folge zerebraler Toxoplasmenschädigung gesprochen. Diese Ausführungen lassen einen Versuch der Toxoplasminbehandlung bei Patienten mit "pseudoneurasthenischer" Symptomatik bei positiven serologischen Titern und positivem IDT berechtigt erscheinen, wenngleich auch hier gefragt werden muß, ob dadurch nicht ein endogener Reinfekt oder exogener andersartiger Infekt provoziert wird, oder nur eine lokale Hautanergie erzielt wird. Andererseits bleibt bei kritischer Würdigung des Syndroms "Pseudoneurasthenie" festzustellen, ob die Patienten nicht gerade weil sie darunter leiden, häufiger zum Arzt gehen und so schließlich auch eine "latente" Toxoplasmainfektion gefunden wird.

Wir haben im Rahmen der Toxoplasminbehandlung als 4. Gruppe Patienten mit chronischer Lymphknoten-Toxoplasmose ausgewählt, die mehrfach vorbehandelt waren, da Jira ([25]) als objektives Kriterium eines Toxoplasmin-Behandlungserfolges u. a. einen Rückgang vorhandener Lymphome beschreibt. Andererseits verfügten wir über mehrere Fälle, bei denen trotz mehrfacher stationärer Behandlung kein Rückgang der teilweise pflaumengroßen Lymphome zu verzeichnen war und die vorher durch Serologie und Histologie von Probeexcisionsmaterial diagnostiziert worden waren (in einem Fall im Sinne einer Piringer'schen Lymphadenitis, im anderen mit den histologischen Kriterien der Lymphknoten-Toxoplasmose [100]). In diesen beiden Fällen bestanden bis zu pflaumengroße, nicht verschmolzene, multiple, größenkonstante, indolente Hals- und Nackenlymphknoten. Beide Patienten waren mehrfach vorbehandelt worden. In den übrigen Fällen bestanden nach mehrfacher Vorbehandlung bis zu bohnengroße Halslymphome als Restsymptome; diese Patienten waren im übrigen unserer Gruppe 3 mit dem "pseudoneurasthenischen" Syndrom zuzuordnen. - Nach Siim ([92, 100]) wird a) eine febrile, b) eine afebrile und c) eine subklinische Form der Lymphknoten-Toxoplasmose unterschieden (vergl. [2, 3, 6, 9, 100]). Die unter b) und c) eingeordneten Formen stellen vorwiegend die chronische Erkrankung dar und können rezidivieren; es wurden auch latente Formen beobachtet ([3]). Weiterhin gibt es eine mesenteriale Lymphadenitis bei Toxoplasmose mit den Symptomen entweder der chronischen Appendizitis oder chronischen Hepatitis ([2, 3, 90]), bevorzugt sind jedoch die Nacken- und Halslymphome befallen. Im Blutbild findet man häufig Lymphomonocytose und Eosinophilie.

Als Begleiterscheinungen werden zerebrale bzw. mitigierte zerebrale Symptome festgestellt. "In sehr vielen Fällen ergibt die Anamnese Myalgien, Arthralgien, vorübergehende Durchfälle und - nahezu charakteristisch - eine auffallende, die faßbaren Symptome oft lange überdauernde Abgeschlagenheit, die bei Erwachsenen bis zur Arbeitsunfähigkeit führen kann ([103])". Über Erregernachweis und histologisches Bild liegen ausführliche Darstellungen vor ([100, 2, 3, 108, 119]). - Schwierigkeiten bereitet oft die Differentialdiagnose zwischen chronischer Lymphknoten-Toxoplasmose und Lymphogranulomatose ([100, 3, 6, 116]), besonders was Topik (Halsbereich) und den schleichenden Verlauf betrifft. Das Zusammentreffen von hochpositiven serologischen Titern mit "starken, kleinherdigen Epitheloidzellproliferationen (pathognomonisch für Lymphknoten-Toxoplasmose)" und Sternberg'schen Riesenzellen deutet Lennert ([100]) vorerst hypothetisch als M. Hodgkin mit anamnestischer serologischer Reaktion (= booster-Effekt: schnellerer und steilerer AK-Anstieg durch natürliche Infektion oder endogenen Reinfekt); oder als M. Hodgkin mit gleichzeitig florider Toxoplasmose oder gar als besondere Erscheinungsform der Toxoplasmose. Kabelitz ([3]) postuliert u. a. eine "latente Toxoplasmeninfektion", die durch die Lymphogranulomatose reaktiviert wird. - Durch die Toxoplasminbehandlung soll nun die "Toxoplasminresistenz" gesteigert werden ([25]) und somit die allergische Komponente der Toxoplasmainfektion gehemmt werden. Gleichzeitig können die immunisierenden Abwehrkräfte des Organismus verstärkt werden, so daß die toxischen oder allergisch-antigen wirkenden Stoffwechselprodukte der Parasiten leichter neutralisiert werden können.

Eigene Patienten

Zum Zeitpunkt, als diese Arbeit begonnen wurde, standen mir Krankengeschichten von über 120 Patienten, vorwiegend der I. Medizinischen Klinik des Städt. Krankenhaus Westend und zu einem kleinen Teil der Augenklinik des gleichnamigen Krankenhauses zur Verfügung. Nach erster Durchsicht der Krankengeschichten verblieben 91 Patienten, die für eine Toxoplasminbehandlung eventuell in Frage kamen; die übrigen waren schon anhand der Daten (Alter, zusätzliche Nebenkrankheiten) auszuschließen. Es handelte sich um 23 Männer und 68 Frauen; davon 20 mit Augenerkrankungen (vorwiegend Chorioretinitis - Pat., 2 ausgeheilte Fälle von Meningoenzephalitis);von den 68 Frauen entsprachen 16 der von uns vorher für die Gruppe 2 formulierten gynäkologischen Symptomatik. Bei den übrigen Patienten handelte es sich vorwiegend um abgelaufene Lympknoten-Toxoplasmosen, vereinzelt auch um andere Organmanifestationen, wie z.B. die Abdominal-Toxoplasmose. Bezüglich des Alters bestand ein Gipfel vom 20. bis 45. Lebensjahr, mit besonderer Bevorzugung der Altersstufen 28 bis 35. Aus diesem Krankengut wurden zunächst unselektiert 46 Patienten angeschrieben; es meldeten sich etwa 2/3 der angeschriebenen. Eine weitere Einschränkung der verbliebenen Patienten zur Toxoplasminbehandlung ergab sich zunächst auf Grund des Alters (sehr junge und sehr alte Patienten), auf Grund fehlender Krankheitssymptomatik einschließlich unspezifischer IDT- und serologischer Befunde, durch fehlende Bereitwilligkeit zu dieser doch sehr aufwendigen Therapie und schließlich durch chronische Nebenerkrankungen (chronische Pyelonephritis, chronische Hepatitis), welche von selbst eine Antigenbehandlung ausschlossen. Es verblieb schließlich eine Gruppe von 15 Patienten, zu der 5 externe Patienten hinzukamen, die von außerhalb überwiesen worden waren. Auch diese 5 entsprachen jedoch den vorbeschriebenen Erfordernissen für die geplante Toxoplasminmedikation. Es war vorgesehen, nachdem diese ersten 20 Patienten durchbehandelt worden und Erfahrungen gesammelt waren, eine zweite Gruppe von abermals etwa 20 Patienten der Toxoplasminkur zu unterziehen.

Die 20 Patienten der ersten Behandlungsserie setzten sich entsprechend der Tab. III wie folgt zusammen:

	Ly-Toxopl. HB	Ly-Toxopl. NB	Chorioret.	Chorioret. NB	Gynäk.Fälle Abort	Gynäk.Fälle NB	Gynäk.Fälle Mißgeb.	Pseudoneur. S. HB	Pseudoneur. S. NB	Men.
Anzahl	2	9 + 2 ?	3	1 ?	2	1	2	10	8	1
Vorbeh.:										
stat.:	2		3		1		2	7		1
ambul.:					1			1		
nicht vorbeh.:								2		

Tab. III: Einteilung der Patienten
(HB = Hauptbefund, NB = Nebenbefund, Men. = Menière)

Von diesen 20 Patienten entfielen 15 auf die vorbeschriebene Gruppierung der Chronisch-Toxoplasmose-Kranken, 5 auf die der latent Toxoplasmose-Infizierten, jetzt aber "pseudoneurasthenisch"-Kranken. Wie aus der Tab. III zu sehen ist, waren 18 Fälle vorbehandelt, 2 nicht vorbehandelt. Von den 18 vorbehandelten Patienten waren 2 ambulant vorbehandelt worden, in 1 Fall mit Achromycin anstelle von Supronal. Im übrigen waren die Behandelten kombiniert mit Supronal - Daraprim, Supronal in der Regel in Form von Tropfinfusionen, stationär vortherapiert worden. Von diesen 20 Patienten waren also 2 nicht, 9 dagegen mit einer kombinierten Tablettenkur, 6 mit zwei und 3 schließlich mit drei kombinierten Supronal - Daraprim - Kuren mediziert worden. Die 2 Patienten mit den Lymphknoten als Hauptbehandlungskriterium zeigten z. T. monströse Halslymphome, die jedoch durch serologische Verlaufskontrollen und histologische Untersuchungen (wie vorher beschrieben) als chronisch toxoplasmosekrank anzusprechen waren. Die 3 Patienten der Chorioretinitis-Gruppe hatten im Verlauf des zurückliegenden Beobachtungszeitraums z. T. mehrere Rezidive gehabt, die fortschreitend zu einer Sehverschlechterung geführt hatten. In 1 Fall war die Augenbeteiligung nicht mit endgültiger Sicherheit zu beweisen.

2 der Patienten der Gruppe 2 (mit Kinderwunsch) hatten z. T. mehrere Aborte - 1 davon nach einer Laborinfektion -, 2 hatten mißgeborene Kinder, von denen das eine mit 4 Jahren während unserer Behandlung der Mutter starb; bei diesem Kind wurde im 7. Lebensmonat eine Amaurose und ein Hydrozephalus internus festgestellt, weswegen es seitdem in einem Pflegeheim untergebracht war; ein operativer Eingriff zur Beseitigung der Hirnkompression erschien seinerzeit nicht erfolgversprechend. Histologisch seien post mortem zahlreiche intrazerebrale Zysten gefunden worden. Eine Patientin mit dringendem Kinderwunsch und vorausgegangener Fehlgeburt wurde mit Hauptbefund unserer 3. Gruppe zugeordnet, die Patientin mit der Menière'schen Erkrankung dagegen mit Nebenbefund. Bei ihr konnte die Toxoplasmose als Ursache des Schwankschwindels nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Die 9 (bzw. 11) Patienten der Gruppe 4 mit Lymphomen im Nebenbefund wurden mit Hauptbefund zweimal in die 2. Gruppe, 1 (+ 1) x in die 1. Gruppe und 6 (+ 1) x in die 3. Gruppe eingeordnet. Das "pseudoneurasthenische" Syndrom im Nebenbefund zeigten 2 Patienten der Gruppe 1, die 4 Patienten der Gruppe 2, die Patientin mit dem M. Menière und 1 Patientin der Gruppe mit dem Hauptbefund Lymphknoten-Toxoplasmose. - Im übrigen wurden die Patienten nach Geschlecht und vegetativer Ausgangslage (stabil, labil) gruppiert, wie es Tab. IV wiedergibt, wobei unter vegetativer Labilität eine konstitutionelle Neuropathie (Nervosität) zu verstehen ist mit Symptomen vasomotorischer Übererregbarkeit, funktionellen Magen-Darm-Störungen u. a., im Gegensatz zur erworbenen Nervosität (Neurasthenie oder Pseudoneurasthenie) mit zum Teil ähnlichen Symptomen.

	männlich		weiblich		
Diagnose	veg.stabil	veg. labil	veg.stabil	veg.labil	Summe
Ly-Tox.	1		1		2
Chorior.	2			1	3
Kinderw.			2	2	4
Pseudo-neurasth.	3	1	1 (+ 1)	5	11
Summe	6	1	5	8	20

Tab. IV: Verteilung nach Geschlecht und veg. Ausgangslage

Dies erschien insofern berechtigt, als die Männer und die Patienten mit stabiler Ausgangslage - wie sich später zeigen wird - die Toxoplasminbehandlung besser vertrugen und anscheinend eine geringere Ansprechbarkeit im IDT zeigten. Es bleibt darauf hinzuweisen, daß die Begriffe "vegetativ stabil" und "pseudoneurasthenisch" durchaus nicht paradox zu werten sind (vergl. Tab. VI). Wir waren uns natürlich darüber im klaren, daß diese Einteilung nur grob schematisch und nicht wertungsfrei sein kann. Hingewiesen sei außerdem auf die Tatsache, daß wir entsprechend der Tab. IV 10 Patienten als vegetativ stabil, 10 dagegen als vegetativ labil bezeichneten (entsprechend einem stark positiven Dermographismus, einer Hyperhidrosis etc. oder deren Gegenteil). Ferner darauf, daß immerhin 90 % eine pseudoneurasthenische Symptomatik und 55 - 65 % Lymphknotenbefunde zeigten.

Die folgende Tab. V gibt nun die Verteilung der Patienten gemäß der Höhe ihrer serologischen Sabin-Feldman- und KBR-Titer und der Positivität ihres Intradermaltestes zu Beginn der Toxoplasminbehandlung wieder. Dem IDT wurde noch einmal eine entsprechende Aufschlüsselung der Patienten nach ihrer vegetativen Ausgangslage gegenübergestellt.

	Titerwerte	SF	KBR	IDT	veg. Ausgangslage stab.	lab.
Hohe T.	1 : 16000 SF 1 : 80 + KBR	0	1	10	3	7
Mittl. T	1 : 4000 1 : 40	2	2			
	1 : 1000 1 : 20	5	3	7	5	2
	1 : 256 1 : 10	7	3			
Niedr.T	1 : 64 1 : 5	4	4	1	1	
	1 : 16 neg.	2	7	2	2	

Tab. V: Gegenüberstellung der serolog. Titer und des IDT

Die 2 Patienten mit den SF-Titern 1 : 16 wurden deswegen bei der Toxoplasminbehandlung berücksichtigt, weil hier Titerverläufe von mehreren Jahren vorlagen, wobei die Titer 1 : 16 die unterste Schwankungsbreite darstellten. Die klinische Symptomatik entsprach dagegen den früher aufgestellten Forderungen. Die 2 Patienten mit dem negativen IDT (d. h. in einem Fall neg. +, im anderen Fall neg. O, Erklärung s. unten) wurden behandelt, da hier eindeutig mittlere SF- und KBR-Titer bestanden und mithin nicht beurteilt werden konnte, ob es sich um einen frischeren Infekt handelte, bei dem sich noch keine Hautallergie ausgebildet hatte. Bekanntlich tritt diese frühestens erst nach 6 bis 12 Wochen auf ([4], [107], [110]). Zudem waren beide Patienten einmal bzw. dreimal medikamentös vorbehandelt worden. - Es geht ferner aus der Tab. V hervor, daß hauptsächlich Patienten mit mittleren und niedrigen serologischen Titern behandelt wurden, so daß man eine akute Toxoplasmose - auf Grund der Titerverläufe - ausschließen konnte, die eine Kontraindikation für die Toxoplasminbehandlung dargestellt hätte. Nicht so sicher war das allerdings über die 3 Chorioretinitis-Patienten zu sagen, da nach unseren theoretischen Ausführungen niedrige serologische Titer beinahe symptomatisch sein sollen, zumindest für ein akutes l o k a l e s Rezidiv. - Die Gegenüberstellung relativ vegetativ stabil - vegetativ labil in Beziehung zum IDT wurde in Tab. V deswegen vorgenommen, um die zahlenmäßige Beziehung bei unseren Untersuchungen herzustellen, da wir prüfen wollten, ob eine Abhängigkeit zwischen der Stärke der Intradermalreaktion und der vegetativen Ausgangslage bestehe. Die Bewertung des IDT wurde zwar nach unten vorgelegtem Schema vorgenommen, allerdings in dem Bewußtsein, daß eine derartige Auswertung 1. nichts über die Akuität der Toxoplasmose aussagen kann ([107]) und diese 2. sehr großen Schwankungen unterworfen ist. Die nachfolgende Tab. VI gibt einen zusammenfassenden Überblick über Diagnose, Nebenbefund, serologische Titer und Intradermalreaktion der 20 Patienten zu Beginn der Toxoplasminbehandlung.
(Legende zu Tab. VI: IDT: ++++ = stark pos., +++(+) = positiv, ++ = schwach pos., neg. + = nicht eindeutige Reaktion, neg. O = keine Reaktion - Nebenbefund: Ly = Lymphome, Ps = "Pseudoneurasthenie - z. Art d. Antigenserum: 1 = Stammlösung 1:50.000, 2 = Stammlösung 1:1 Mill.)

		l = labil	SF	KBR	(s.Text)	a = ambulant	(s.Text)	befund
Le, m, 41	Chorioretinitis	st	1 : 4000	+++		2 x st	1	Ly, Ps.
Hi, w, 37	Toxoplasmose Totgeburt	l	1 : 64	++++	Eigenkomm.	1 x a	1	Ly, Ps.
Spe,w, 31	(Ly-Toxopl.) Pseudoneur.	l	1 : 256 1 : 10	+++(+)		2 x a	1	Ly
Pfe,w, 30	Toxoplasmose Pseudoneur.	l	1 : 64 neg.	++++		1 x st	1	Ly, Kinder- wunsch,Totgeb.
Vo, w, 41	Toxoplasmose M.Menière	st	1 : 1000 1 : 20	+++(+)		1 x st	1	Ps
Gr, w, 34	Ly-toxo	st	1 : 256 1 : 5	++++		1 x st	1	Ps
Ita,m, 28	Chorioretinitis	st	1 : 64 1 : 5	+++(+)		2 x st	1	Ly ?
Schu,m,33	Ly-toxo	st	1 : 4000 1 : 20	neg.+		1 x a	2	-
Ew, m, 26	Pseudoneur.	st	1 : 256 1 : 40	+++		2 x st	1	Ly
Schn,m,41	(Ly-toxo) Pseudoneur.	l	1 : 1000 1 : 20	++++		-	1	-
Mü, w, 28	(Ly-toxo) 3xAborte, Kinderwunsch	st	1 : 64 neg.	++++		2 x st	1	Ps.
Rei,w,33	Toxoplasmose 2xAborte	st	1 : 256 neg.	++		-	1	Ly, Ps
Ro, w, 41	Toxoplasmose Mißgeburt	l	1 : 1000 1 : 10	+++(+)		3 x st	1	Ps, Ly
Schm,w,52	lat. Toxoplasmose Pseudoneur.	st	1 : 16 neg.	++++		1 x st	1	-
Wit,w, 38	(Ly-toxo) Pseudoneur.	l	1 : 256 neg.	++++		1 x st	1	Ly ? Auge ?
Vi, w, 37	Chorioretinitis Iridozyklitis	l	1 : 256 1 : 5	++++		3 x st	1	Ps
Fe, w, 40	Toxoplasmose Pseudoneur.	l	1 : 16 neg.	++++		1 x st	1	-
He, w, 31	(Ly-toxo) Pseudoneur.	l	1 : 1000 1 : 40	++++		1 x st 1 x a	1	-
Nei,m, 20	Ly-toxo Pseudoneur.	st	1 : 1000 1 : 10	neg.		3 x a	2	Ly
Naw,m, 28	(Ly-toxo) Pseudoneur.	st	1 : 256 1 : 10	+++		1 x st	1	Ly

Tab. VI: Legende s. Text

Methodik

Zur Toxoplasminbehandlung benutzten wir ein nach Jira ([103], [104]) aus Mäuseaszites hergestelltes Toxoplasma-Antigen, wie es auch für den Intradermaltest verwendet wird. Allerdings handelte es sich um Spezialchargen, die für die Therapie extra hergestellt worden waren. (Herstellung: Gemeinschaftsarbeit des Seruminstituts Berlin GmbH, Berlin 30, und der Firma Heyl & Co., Chemische Fabrik, Berlin 37, denen auch die Aktivitäts- und Toxizitätsprüfungen etc. oblagen). Dieses Aszites-Antigen sollte nur eine geringe Menge Nebenantigen (z. B. Mäuseeiweiße) enthalten und daher wenig unspezifisch allergisierend wirken. Es lag in drei "Stammlösungen" vor, von denen die erste eine "Toxoplasminkonzentration" von 1 : 50.000 hatte (1 Teil phenolisiertes Toxoplasmalysat auf 50.000 Teile physiologischer NaCl-Lösung). Die weiteren Stammlösungen hatten eine Konzentration von 1 : 5.000 bzw. 1 : 500. Aus diesen drei Stammlösungen stellten wir uns nach dem Prinzip der Verdünnungsreihen durch Zufügen bestimmter Mengen physiologischer NaCl-Lösung die gewünschte Toxoplasmindosis stets frisch her; z. B. ergab 0,1 ml der Stammlösung 1 (1 : 50.000) 1: 10 mit 0,9ml physiologischer NaCl-Lösung versetzt die Toxoplasminkonzentration von 1 : 500.000 (siehe Tab. VII: Dosierungstabelle für die Toxoplasmin-Behandlung). - Weil uns die Konzentration von 1 : 500.000, die uns als niedrigste Verdünnungsstufe unserer Toxoplasminchargen für die Therapie der ersten 18 Patienten zu hoch erschien, zum Teil erhebliche Komplikationen machte, wurde bei 2 später behandelten Patienten auf Stammlösungen von 1 : 1 Mill., 1 : 100.000 und 1 : 10.000 zurückgegriffen; hiernach betrug also die stärkste Verdünnung 1 : 10 Mill. Die Stammlösungen wurden bei + 4° C im Eisschrank aufbewahrt und nicht länger als 2 Monate verwandt. 1 ml der so hergestellten Toxoplasminlösung wurde in Abständen von 2 (bis 4) Tagen subkutan - nach vorheriger Säuberung der Injektionsstelle mit Alkohol und anschließendem Antrocknenlassen - in den Oberarm in Höhe des Ansatzes des M. deltoideus injiziert. Da es unser Bestreben war, im Rahmen der zwar sehr individuell vorzunehmenden Toxoplasmin-Behandlung gewisse Richtlinien herauszuarbeiten, benutzten wir die nach Jira als mittlere Verdünnungen anzusehenden, "standartisierten" Toxoplasminkonzentrationen und begannen stets mit einer

Serienpackung I			Verdünnung
0,1 ml	Stammlösung I (= 1 : 50.000)	+ 0,9 ml physiolog.NaCl-Lösung = 1 ml,	1 : 500.000
0,2 ml	"	+ 0,8 ml " " = 1 ml,	1 : 250.000
0,3 ml	"	+ 0,7 ml " " = 1 ml,	1 : 166.666
0,4 ml	"	+ 0,6 ml " " = 1 ml,	1 : 125.000
0,5 ml	"	+ 0,5 ml " " = 1 ml,	1 : 100.000
0,6 ml	"	+ 0,4 ml " " = 1 ml,	1 : 83.333
0,7 ml	"	+ 0,3 ml " " = 1 ml,	1 : 71.429
0,8 ml	"	+ 0,2 ml " " = 1 ml,	1 : 62.500
0,9 ml	"	+ 0,1 ml " " = 1 ml,	1 : 55.500
1,0 ml	"		1 : 50.000

Serienpackung II			Verdünnung
0,1 ml	Stammlösung II (= 1 : 5.000)	+ 0,9 ml physiolog.NaCl-Lösung = 1 ml,	1 : 50.000
0,2 ml	"	+ 0,8 ml " " = 1 ml,	1 : 25.000
0,3 ml	"	+ 0,7 ml " " = 1 ml,	1 : 16.666
0,4 ml	"	+ 0,6 ml " " = 1 ml,	1 : 12.500
0,5 ml	"	+ 0,5 ml " " = 1 ml,	1 : 10.000
0,6 ml	"	+ 0,4 ml " " = 1 ml,	1 : 8.333
0,7 ml	"	+ 0,3 ml " " = 1 ml,	1 : 7.143
0,8 ml	"	+ 0,2 ml " " = 1 ml,	1 : 6.250
0,9 ml	"	+ 0,1 ml " " = 1 ml,	1 : 5.550
1,0 ml	"		1 : 5.000

Serienpackung III			Verdünnung
0,1 ml	Stammlösung III (= 1 : 500)	+ 0,9 ml physiolog.NaCl-Lösung = 1 ml,	1 : 5.000
0,2 ml	"	+ 0,8 ml " " = 1 ml,	1 : 2.500
0,3 ml	"	+ 0,7 ml " " = 1 ml,	1 : 1.666
0,4 ml	"	+ 0,6 ml " " = 1 ml,	1 : 1.250
0,5 ml	"	+ 0,5 ml " " = 1 ml,	1 : 1.000
0,6 ml	"	+ 0,4 ml " " = 1 ml,	1 : 833
0,7 ml	"	+ 0,3 ml " " = 1 ml,	1 : 714
0,8 ml	"	+ 0,2 ml " " = 1 ml,	1 : 625
0,9 ml	"	+ 0,1 ml " " = 1 ml,	1 : 555
1,0 ml	"		1 : 500

In 2 Behandlungsfällen betrugen die Stammlösungen:

a) 1 : 1000.000
b) 1 : 100.000
c) 1 : 10.000

Tab. VII: Dosierungstabelle für die Toxoplasmin-Behandlung

Verdünnung von 1 : 500.000 (mit Ausnahme der 2 genannten Fälle). Traten Unverträglichkeitserscheinungen auf, so wurde die Behandlung entsprechend der Tab. VIII variiert.

I	Leichte Unverträglichkeit (subjektive Übelkeit, Frösteln, leichter Kopfdruck)	I	a) Verbleiben auf der gleichen Dosis (u.U. wiederholt), bei Besserung Dosissteigerung b) Dosissteigerung mit halben Verdünnungsstufen
II	Mittlere Unverträglichkeit (starke Übelkeit, anhaltende Kopfschmerzen, Lokalreaktion, dolente regionäre Lymphknoten)	II	a) Versuch mit I oder b) Pause von 2 Tagen - bei Beschwerdefreiheit nächste Injektion am 4. Tag c) Verbleiben auf der gleichen Verdünnungsstufe
III	Schwere Unverträglichkeit (Rezidive, Lymphknotenvergrößerungen, andere Infekte: z.B. Sinusitis, Pyelitis etc.	III	a) Aussetzen bis zu 8 Tagen bei 2-tägiger Beobachtung (evtl. Therapie der manifesten Erkrankung) b) Erneuter Therapieversuch eine Verdünnungsstufe niedriger und halbschrittweise Steigerung (bei Beschwerdefreiheit) c) evtl. nach a) Verharren bei der gleichen Dosis (geringe Beschwerden) d) bei Erfolglosigkeit von a) bis c) Abbruch der Antigenzufuhr

Tab. VIII: Behandlungsalternativen

Gegen Ende der Behandlung wurde nur noch ein 4 Tage-Abstand gewählt, da es jetzt gehäuft zu Unverträglichkeitserscheinungen kam, wohl weil wir mit den höheren Toxoplasminkonzentrationen der Stammlösungen 2 und 3 arbeiteten. Wir glaubten weiter, aus prophylaktischen Gründen nicht länger als 8 Tage mit der Toxoplasmininjektion aussetzen zu dürfen, um nicht die Gefahr eines anaphylaktischen Schocks einzugehen ([44]).

Ebenso wurde zwischen den einzelnen Stammlösungen keine längere Pause als 8 Tage gemacht; die Steigerung auf die neue Stammlösung erfolgte halbschrittweise (Steigerung um halbe Verdünnungsstufen), da man nicht sicher sein konnte, daß die wirklichen Konzentrationen, z. B. der Serienpackung 1 unverdünnt und der Serienpackung 2-1:10 verdünnt, tatsächlich identisch sind, was zu fordern gewesen wäre(Kontroll-untersuchungen auf Antigengehalt mußten wir uns aus technischen Gründen versagen).

Das Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen wurde nach folgenden Gesichtspunkten untersucht und registriert (siehe Tab. IX):

Akute Unverträglichkeit		15 Min. bis 3 Std. nach Antigeninjektion (klin. Beobachtung, RR-Kontrolle vor und nach Inj., Pulskontrolle nach Coca)
Spät auftretende Unverträglichkeit		3 bis 24 (bis 48) Std. nach Inj. (Befragung, klin. Untersuchung, s. u.)
Lokale Unverträglichkeit		Hautrötung a.d. Injektionsstelle, dolente Achsel-Lymphome, lokales Hautjucken und Brennen, lokale Follikulitis
Allgem. Unvertr.	subjekt.	Kopfschmerzen, Übelkeit, Frösteln etc.
	objekt.	Lymphknotenvergrößerung, Rezidive einer Retinitis, Sinusitis, Gingivitis, Pyelitis etc.

Tab. IX: Zeitliches Auftreten und Art der Unverträglichkeitserscheinungen

Eine genaue Aufstellung der einzelnen Unverträglichkeitserscheinungen wird in einer zusammenfassenden Tabelle weiter unten wiedergegeben. Die verschiedenen Symptome wurden für jeden Patienten in einer eigenen Kartei, nach dem entsprechenden Datum geordnet, festgehalten und danach - entsprechend der Tab. VIII - der nächste Behandlungsschritt (Injektions-pause, Dosissteigerung etc.) festgelegt. Wir hatten extra eine ambulante

"Toxoplasmin-Sprechstunde" eingerichtet, und zwar Dienstag und Donnerstag nachmittags und Samstag vormittags, so daß eine ausreichende Beobachtung gewährleistet war. Außerdem konnten die Patienten bei Zwischenfällen zu Hause sofort in die Klinik aufgenommen werden.

Da die Schockfragmente: RR-Abfall und Pulsanstieg (neben Temperaturabfall, Eosinophilie und Blutungsneigung) zum sog. Schocksyndrom gehören ([44]), wurden vor der und 15 Min. nach der Toxoplasmininjektion Blutdruck und Puls kontrolliert und die Patienten angehalten, bei später auftretenden Unverträglichkeitserscheinungen zu Hause die Temperatur rektal zu messen. 15 bis 30 Min. wurden die Patienten regelmäßig nach jeder Injektion beobachtet. Ein Pulsanstieg über 16/Min. und eine Blutdruckveränderung von mehr als 15 mm Hg nach oben oder unten wurde als verdächtig angesehen. Die Patienten wurden dann entsprechend länger weiter beobachtet. Darüberhinaus wurde zwischendurch häufiger das Differentialblutbild kontrolliert und bei Verdacht auf Anstieg der eosinophilen Leukozyten eine absolute Zählung dieser Zellen in der Zählkammer nach Randolph vorgenommen. Selbstverständlich wurden die Patienten vor jeder Injektion entsprechend den Tabellen II und IX genau befragt und untersucht, im Bedarfsfall wurden spezielle Statuserhebungen (Auskultation, Untersuchung des Augenhintergrunds, Lymphknotenvermessungen) oder Laboruntersuchungen, z. B. Urin, gemacht. - Die üblichen Antischockmittel ([44]) standen auf unserem Injektionstablett bereit; im übrigen fand die Sprechstunde in den Vorräumen einer gut ausgerüsteten Infektionsstation statt, so daß bei eventuellen Komplikationen schnell wirksame Gegenmaßnahmen ergriffen werden konnten.

Routinemäßig wurden folgende Untersuchungen vor, nach der Hälfte der zu verabfolgenden Toxoplasmingaben, bei Ende, 14 Tage, 4 Wochen und ca. 3 bis 6 Monate nach Abschluß der Toxoplasmintherapie vorgenommen: BSG, Blutbild und Differentialblutbild, RR und Puls (siehe oben), hier vor und nach dem IDT, Urinstatus (Eiweiß, Zucker, Azeton, Bilirubin, Urobilinogen, Urobilin, Reaktion, Sediment), SF-Test und KBR, IDT.

Darüberhinaus wurden auf Grund besonderer Fragestellung oder Krankheitssymptome untersucht: Mineralien, Blutzucker, Elektrophorese, Absolutzählung der eosinophilen L. In Sonderfällen mußten fachärztliche Konsiliaruntersuchungen (HNO, Augen, Gynäkologie, Pathologie) in Anspruch genommen werden. In 2 Fällen waren EKG-Kontrollen notwendig. -
Die Untersuchung "bei der Hälfte der Toxoplasmininjektionen" wurde in der Regel dann ausgeführt, wenn die Verdünnungsstufe 1 : 10.000 (Serie 2) erreicht war. Da in mehreren Fällen diese Stufe nur sehr spät oder gar nicht erreicht wurde, wurden die Zwischenuntersuchungen dann ungefähr nach 15 bis 20 Injektionen angesetzt. Im übrigen wurden natürlich Gesamtstatusuntersuchungen gemacht, die Patienten (wie früher) genau befragt und festgehalten, ob subjektiv oder objektiv Besserungen festzustellen waren. -

Aus Gründen der Standardisierung wurden die serologischen Untersuchungen (SF und KBR) immer vom gleichen Institut, dem Robert-Koch-Institut in Berlin, vorgenommen. Für die Einstufung der verschiedenen Titerwerte sei auf Tabelle V verwiesen. Über die Bewertung der Titerergebnisse, auch in Beziehung zum IDT und den Titerverläufen, gibt es ausführliche Darstellungen ([2, 3, 9, 11]). Für unsere Untersuchungen seien nur vier wichtige Tatsachen erwähnt:

1. Für die latente Toxoplasmeninfektion sind in der Regel niedrige positive SF-Titer bei oft negativer KBR und positivem IDT zu erwarten. Die chronische Infektion wird in der Regel noch gering positive KBR-Titer zeigen.
2. Die Titerhöhe ist an sich nicht ausschlaggebend für die Akuität der Infektion, sondern sagt in erster Linie etwas über die Reaktionsfähigkeit des Einzelindividuums (vergl. "Diskrepanzauswertungsverfahren" nach [9]).
3. Schwankungen der serologischen Titer um eine Stufe nach oben oder unten wurden als normale Schwankungsbreite angesehen, die z. B. durch unspezifische sympathikotone Einflüsse ([9]) möglich sind, andererseits auch innerhalb der normalen Fehlerbreiten liegen.
4. Die Höhe der serologischen Titer sagt nichts über u. U. stattfindende lokale Reaktionen aus (z.B. Freiwerden von Toxoplasmen durch Platzen von Zysten am Auge).

Der Toxoplasmin-Hauttest (IDT = Intradermaltest nach Frenkel) wurde mit einem für diagnostische Zwecke hergestellten Toxoplasmin-Antigen der vorgenannten Firmen vorgenommen. An der Beugeseite des Unterarmes wurden nach Ätherreinigung und Trocknenlassen je zwei Quaddeln von 6 bis 7 mm Durchmesser (0,06 bis 0,1 ml Toxoplasmin-Antigen) im Abstand von 8 bis 10 cm, streng intrakutan injiziert, angelegt. Davon diente die eine Quaddel der Kontrolle und wurde mit physiologischer Kochsalzlösung gemacht. Ausgewertet wurde der IDT nach einer "Eindosen-Methode", d. h. bei Verwendung immer der gleichen Antigenmenge wurde das Ergebnis nach 24 und 48 Std. bemessen (im Gegensatz zu einer Zweidosen-Methode, die der Tuberkulinreaktion nach Mendel-Mantoux entsprochen hätte). Nach Jirovec und Mitarbeiter erfolgte die Ablesung nach folgendem Schema ([107]):

		Abgelesen nach 24 Stunden	48 Stunden	Resultat
Erythem	Dimension Intensität	20-40 x 15-20 ++++	40-80 x 80-60 ++++	stark positiv ++++
Induration	Dimension Intensität	15-25 x 10-20 +++	15-35 x 10-30 ++++	
Vesicula	Dimension	10 x 10	15 x 15	
Erythem	Dimension Intensität	15-20 x 10-15 +++	15-35 x 10-30 ++++	positiv +++
Induration	Dimension Intensität	8-12 x 6-10 ++	10-15 x 8-12 +++	
Erythem	Dimension Intensität	12-15 x 8-12 ++	8-12 x 8-10 ++	schwach positiv ++
Induration	Dimension Intensität	8-10 x 6- 8 ++	6-10 x 6- 8 +	
Erythem	Dimension Intensität	4- 8 x 3- 6 +	2- 4 x 2- 3 +	negativ + und 0
Induration	Dimension Intensität	3- 6 x 2 - 4 +	0 0	

Abb. II: Bewertung des IDT

Zur Frage der Bewertung des IDT (Induration-Erythem, Alter, Hauttemperatur, Diskrepanz-Auswertungsverfahren) sei auf die Literatur verwiesen ([25, 102, 107, 108]).

Ergebnisse

Als objektive Kriterien der Toxoplasminbehandlung sollten gelten ([25]):

a) die negative Anergie im Hauttest

b) das Verschwinden von Lymphknotenschwellungen

c) die Besserung des gynäkologischen Befundes, bei abortierenden Frauen die Geburt eines gesunden Kindes

d) Ausbleiben von Rezidiventzündungen des Uvealtraktes.

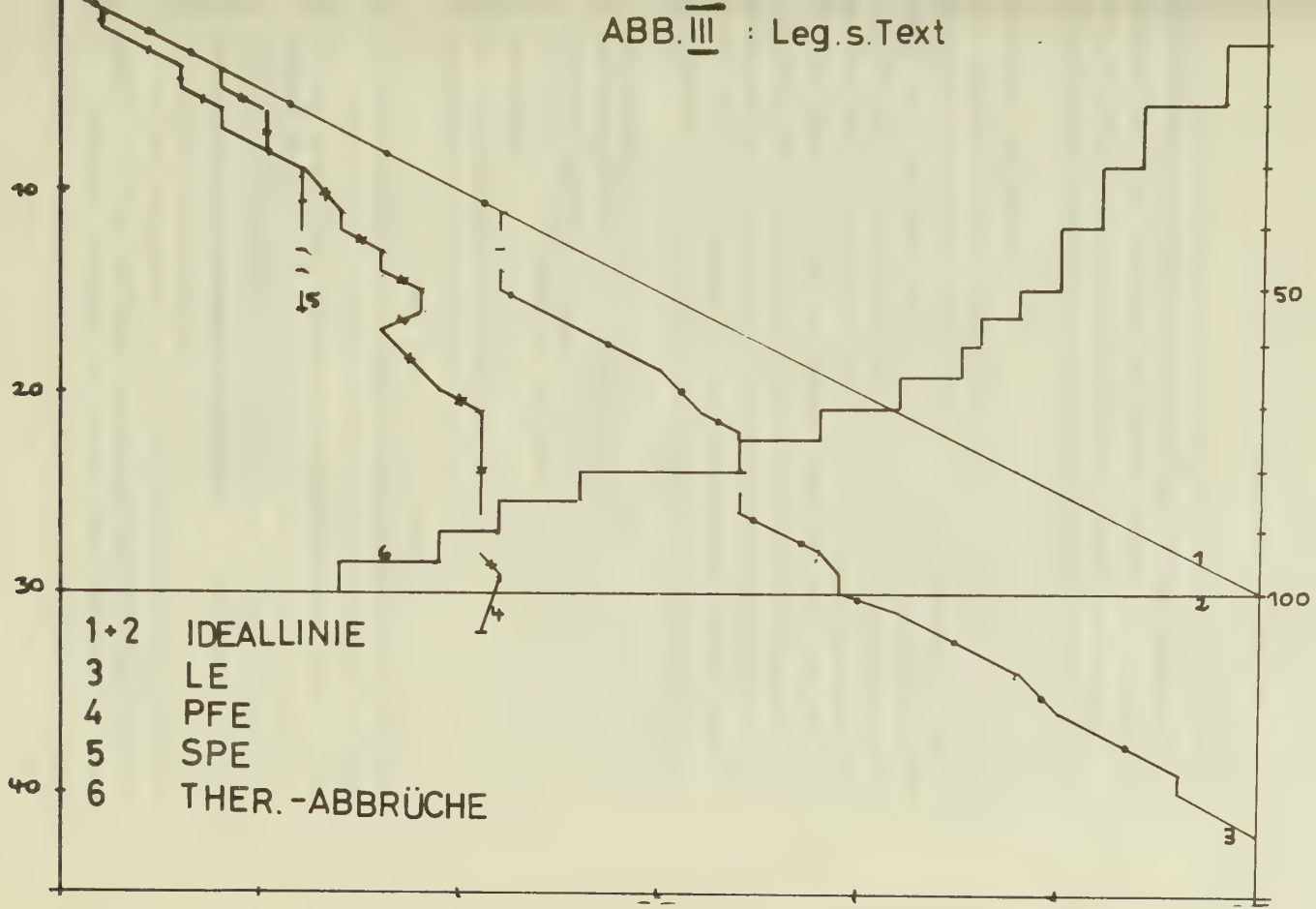
Als subjektive Kriterien der Besserung waren anzusehen:

1. Besserung des Allgemeinzustandes
2. anhaltendes subjektives Wohlbefinden
3. Entfieberung
4. Verschwinden von Kopfschmerzen, Unterleibsschmerzen, "Abdominalbeschwerden" etc.
5. Leistungssteigerung, anhaltende Besserung des "Leitungsknicks", fehlende Müdigkeit etc.

Zu beurteilen waren weiter unsere Methode der Toxoplasminbehandlung, Verlauf und Besonderheiten des IDT, der Verlauf der serologischen Titer und anderer klinischer Befunde, die Beziehung von vegetativer Ausgangslage zum Behandlungsverlauf und zum IDT, möglicherweise die Ursache eines Heilungserfolges oder -mißerfolges (vergl. auch Tab. II und Abb. I) der Toxoplasminbehandlung, und schließlich die Fragen der Indikationsstellung, die zur Toxoplasminbehandlung bei den 4 Gruppen von Patienten führte und die der ausreichenden, aber ambulant-möglichen Voruntersuchung vor Beginn der aufwendigen und eingreifenden Toxoplasminbehandlung, und zwar bezüglich exakterer Indikationsstellung und des Ausschlusses anderer chronischer Erkrankungen.

Wie beschrieben behandelten wir zunächst mit zweitägigem, später häufiger mit viertägigem Injektionsintervall bzw. verblieben bei geringeren Beschwerden (Tab. VIII) länger bei der gleichen Dosierung. Abb. III zeigt links die Behandlungsverläufe von 3 als charakteristisch ausgewählten

ABB. III : Leg.s.Text



Patienten (Legende zu Abb. III: Kurve 3 zeigt den Verlauf bei einem Chorioretinitis-Patienten, der schließlich die Endkonzentration des Toxoplasma-Antigens erreichte, Kurven4 und 5 stammen von Patientinnen mit Kinderwunsch und "pseudoneurasthenischer" Symptomatik, die beide vorzeitig - im Falle 5 akut wegen appendizitischen Beschwerden und anschließender Operation - die Behandlung beenden mußten. - Die stufenleiterförmige Kurve 6 zeigt, bei welcher Toxoplasmin-Konzentration bei dem einzelnen der 20 Patienten die Therapie abgebrochen werden mußte.) Es fällt auf, daß - wie auch bei den anderen 17 Patienten - keiner die Toxoplasmin-Endkonzentration geradlinig (Ideale 1 und 2) erreichte (vergl. Tab. X): die 3 Patienten erhielten 39, 35 bzw. 16 Toxoplasmin-Injektionen. Es zeigte sich außerdem (Kurve 4 und 5), daß alle Patienten, bei denen die Behandlung nicht wegen akuter Beschwerden plötzlich abgeschlossen werden mußte, einen"Toleranz-Schwellenwert" erreichten, über den hinaus eine Steigerung der Toxoplasmin-Antigen-Dosis meist nicht möglich war. In 7 Fällen wurde nach Pausen und Verweilen auf der gleichen Antigendosis jedoch noch ein zweiter Toleranz-Schwellenwert erreicht, über den hinaus dann endgültig nicht weiter gesteigert werden konnte; darüber aber kamen 2 von diesen 7 Patienten auf die Toxoplasmin-Endkonzentration (1 : 500 - siehe Kurve 3). - Tab. X stellt eine zusammenfassende Übersicht über die verabreichten Toxoplasminmengen bei den 20 Patienten dar, und zwar nach 10, 19 und 28 Injektionen, ferner nach einem Mittel- und nach dem persönlichen Endwert. Gegenübergestellt sind die dabei erreichte Serie und die Verdünnungsstufe der Antigenstammlösung, bei den Mittel- und Endwerten wieder die Anzahl der Injektionen. Außerdem wurden die Gesamtbehandlungspausen pro Patient und die Anzahl der halben Antigenserien, in welchen der betreffende Patient Behandlungspausen hatte, festgehalten; die Diskrepanz zwischen der Vielzahl der Behandlungspausen und dem oben postulierten Begriff der einfachen, höchstens zweifachen "Toleranzschwelle" erklärt sich dadurch, daß die Behandlungspausen oft nur kurz waren und nicht als Schwellenwert angesehen werden mußten. Die Mengenangaben bei der betreffenden Anzahl der Injektionen ergab sich durch einfache Addition der verabfolgten Verdünnungsstufen, um einen zahlenmäßigen Vergleich zu erhalten (wenn auch diese keine exakten Angaben über die tatsächlich gegebene Toxoplasminmenge darstellen). Es wurde die stärkste Toxoplasmin-Verdünnung 1 : 500.000 mit 0,001, die nächste 1 : 250.000 mit 0,002, die größte Verdünnung der II. Serie (1 : 50.000) mit 0,01 und stärkste Toxoplasmin-

Tab. X: siehe Text

	10 Inj.	Serie	19 I.	Serie	28 I.	Serie	Mittelwert			Endwert			4	5
							1	2	3	1	2	3		
Idealwerte	0,055	I_{10}	0,595	II_9	5,995	III_{9-10}	0,195	15	II_5	5,995	30	III_{10}	0	6
Name														
Le	0,055	I_{10}	0,245	II_5	0,845	$II_{9,5}$	0,245	19	II_5	6,695	39	III_9	8	5
Hi	0,051	I_9	0,305	II_4	0,8105	II_8	0,4355	22	II_5	0,9905	30	II_9	13	3
Spe	0,036	I_7	-	-	-	-	-	-	-	0,064	14	I_7	5	2
Pfe	0,042	I_7	0,1180	$I_{9,5}$	0,2040	$I_{9,5}$	-	-	-	0,2040	28	$I_{9,5}$	14	3
Vo	0,054	I_9	0,393	II_6	1,088	III_1	0,213	16	II_5	4,838	38	III_6	15	5
Gr	0,055	I_{10}	0,415	II_6	-	-	0,205	15	II_5	0,485	20	II_7	8	2
Ha	0,055	I_{10}	0,285	II_8	3,270	III_7	0,225	14	II_5	3,970	29	III_7	10	4
Schu	0,0055	I_{10}	0,0595	III_1	-	-	0,0195	14	II_5	0,2095	23	III_5	13	6
Ew	0,055	I_{10}	0,545	II_8	2,210	III_4	0,195	14	II_5	6,700	34	III_{10}	8	3
Schn	0,0475	I_9	0,4675	II_8	3,475	III_6	0,1975	15	II_5	4,1475	29	III_7	7	4
Mü	0,038	I_6	0,120	II_2	-	-	-	-	-	0,203	27	II_1	15	3
Rei	0,030	I_7	0,1440	II_3	0,759	III_1	0,2640	22	II_5	1,5590	31	III_3	12	5
Ro	0,055	I_{10}	0,545	II_9	2,580	III_4	0,195	14	II_5	7,680	39	III_6	17	5
Schmi	-	I_6	-	-	-	-	-	-	-	0,021	6	I_6	-	-
Wit	0,055	I_{10}	0,405	II_7	1,670	III_2	0,225	16	II_5	5,770	39	III_4	11	2
Vi	0,055	I_{10}	0,595	III_1	-	-	0,195	14	II_5	0,695	20	III_1	-	-
He	0,055	I_{10}	0,585	II_8	0,845	$II_{9,5}$	0,195	15	II_5	3,530	39	$III_{2,5}$	12	3
Fe	0,052	I_8	0,194	II_3	0,518	$II_{3,5}$	0,288	22	II_3	0,608	31	II_3	16	2
Nei	0,0055	I_{10}	0,0595	III_1	-	-	0,0195	14	II_5	0,2395	24	III_5	18	5
Naw	0,055	I_{10}	0,565	II_8	1,430	III_2	0,195	14	II_5	2,430	31	III_4	14	4

Erläuterung der Zahlen im Kopfteil: 1 = Summe, 2 = Injektionen, 3 = Serie,
4 = Gesamtpausen, 5 = Pausen in x "Halbserien"

Konzentration 1 : 500 (Serie III_{10}) schließlich mit 1,0 gewertet. Diese Vereinfachung schien für unsere Betrachtungen ausreichend und gerechtfertigt, zumal so die beiden Patienten mit den anderen Toxoplasmin-Verdünnungen (1 : 10 Mill. = 0,0001 etc.) mit berücksichtigt werden konnten, da sonst bei diesen die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie bei den übrigen 18 Patienten zu beobachten waren. Die entsprechenden Idealwerte wurden der Tabelle vorangestellt; die Mittelwerte, d. h. die Werte bei Serie II_5, sollten in der Regel spätestens nach 15 Injektionen erreicht sein, wurden in einigen Fällen jedoch nicht, in anderen erst nach sehr viel mehr Toxoplasmindosen erhalten. Die Endwerte stellten bei allen Patienten die Summe der überhaupt gegebenen Antigenmengen - mit der entsprechenden Anzahl der Injektionen und mit der korrespondierenden Serie und Verdünnungsstufe verglichen - dar. Die Spalte 4 gibt die Gesamtzahl der Behandlungspausen wider, die Spalte 5 dagegen zeigt, auf wieviel der sog. "halben" Antigenserien (S I_{1-5}, S I_{5-10} usw.) sich diese Behandlungspausen verteilen (vergl. auch Tab. XII). Es wird klar, daß praktisch bei jedem Patienten in jeder der Halbserien Behandlungspausen einzulegen waren (vergl. Spalte 3 mit 5). Die Diskrepanz in der Summe der Behandlungspausen (216 in Spalte 4, Tab. X) und der Summe in Tab. XII, erste Zeile (222, die auch der Kurve 2 in Abb. VIII zugrunde lieg), erklärt sich dadurch, daß der Übergang von einer Stammlösung in die nächste oft mit einer nicht eindeutigen Behandlungsverzögerung erfolgte, was im ersten Falle nicht, im zweiten jedoch als Pause berücksichtigt wurde. -
Die Summe der Toxoplasmingaben wurde deswegen nach der 19. und nach der 28. Injektion errechnet, weil theoretisch nach dieser Anzahl das Ende der II. bzw. III. Serie der Stammlösungen erreicht worden wäre, wenn man z. B. die S I_{10} und S II_1 gleichgesetzt hätte, was theoretisch zu fordern gewesen wäre, von uns aber aus "Schock"-prophylaktischen Gründen unterlassen wurde.

ABB. IV s.Text

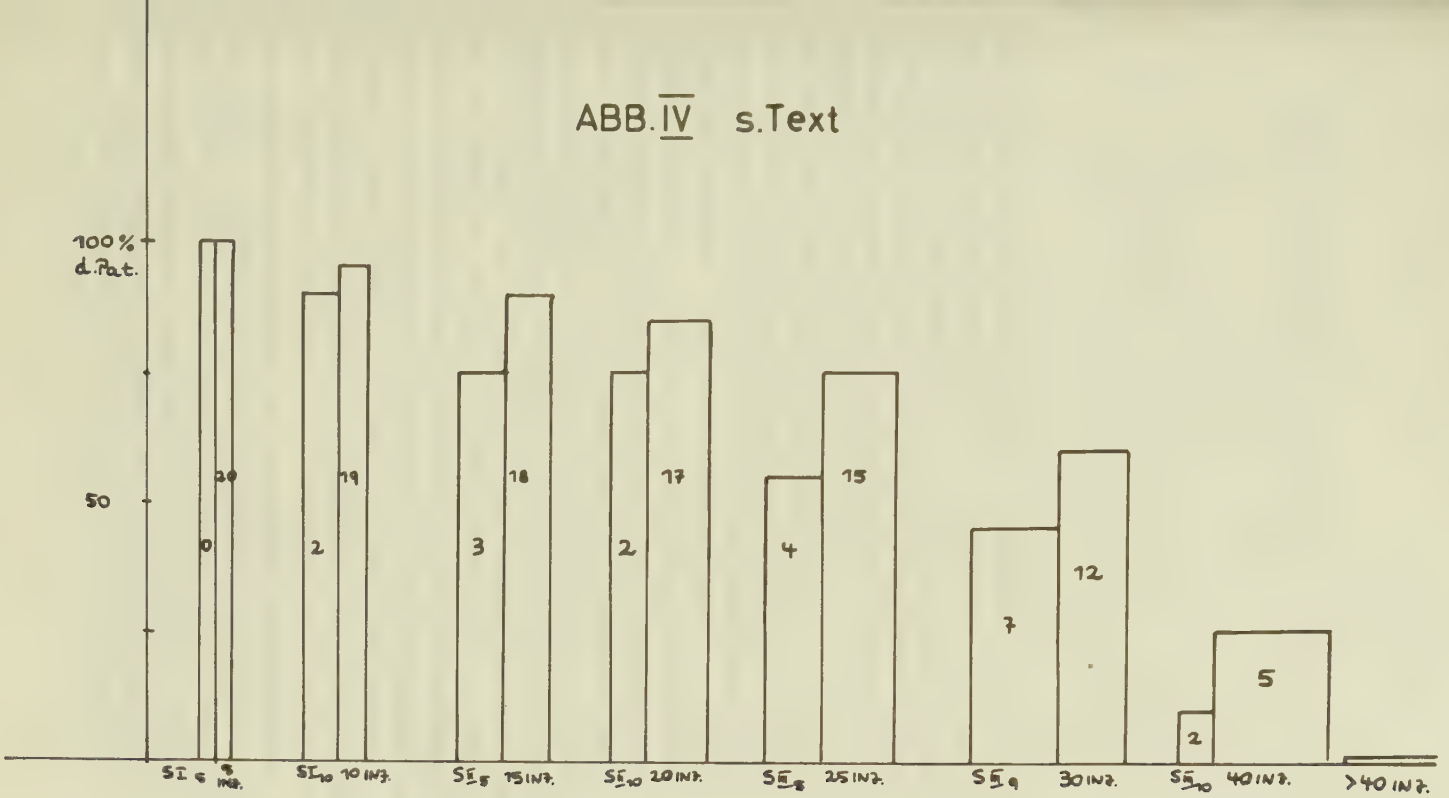

100 % d.Pat.
50
0
20
2
19
3
18
2
17
4
15
7
12
2
5
SI 6 Mon.
SI 10 10 INJ.
SI 15 15 INJ.
SI 20 20 INJ.
SI 25 25 INJ.
SI 30 30 INJ.
SI 40 40 INJ.
>40 INJ.

ABB. V

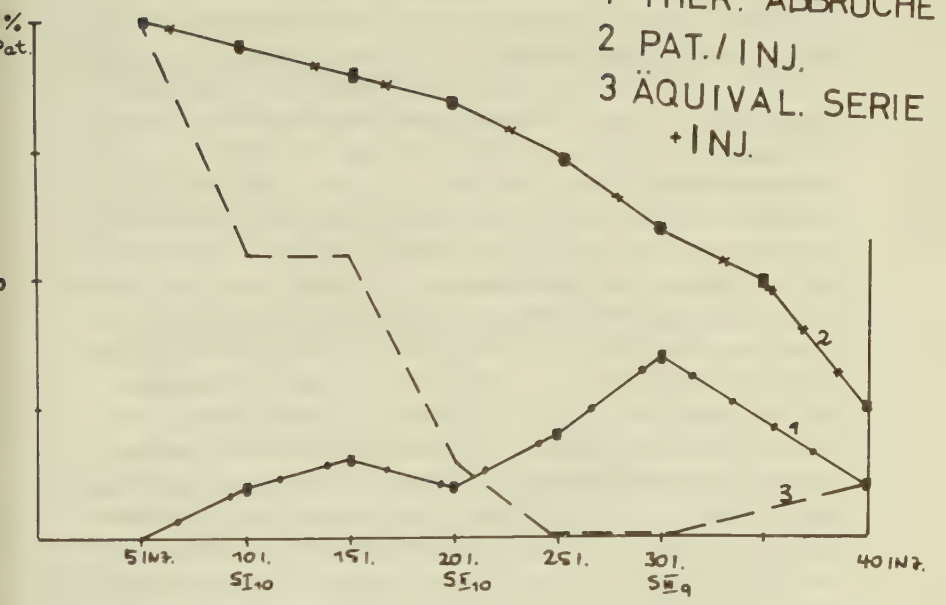
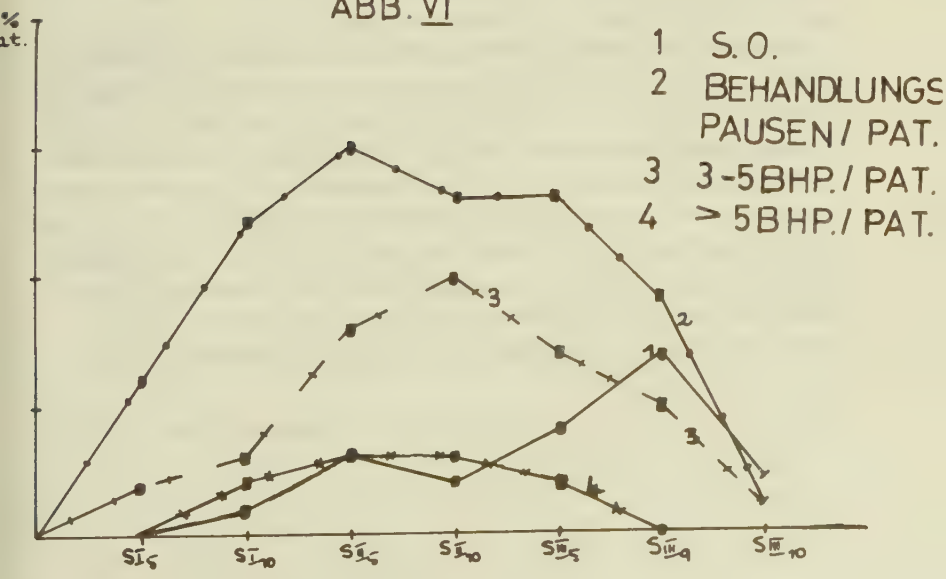

1 THER.-ABBRÜCHE
2 PAT./INJ.
3 ÄQUIVAL. SERIE +INJ.
%
Pat.
5 INJ.
10 I.
15 I.
20 I.
25 I.
30 I.
40 INJ.
SI 10
SII 10
SIII 9
1
2
3

ABB. VI


%
Pat.
1 S.O.
2 BEHANDLUNGS PAUSEN/PAT.
3 3-5 BHP./PAT.
4 > 5 BHP./PAT.
SI 5
SI 10
SII 5
SII 10
SIII 5
SIII 9
SIII 10
1
2
3
4

Die Abb. IV stellt in je zwei Säulen für die "Halben Serien" (= 1. Säule) und die entsprechende Anzahl der Injektionen (= 2. Säule) die Zahl der Patienten gegenüber, die in jeder Halbserie noch behandelt wurden (= 1. Säule) bzw. die entsprechende Anzahl der Toxoplasmin-Injektionen (= 2. Säule) erhielten (gemäß Tab. XI und XII). Graphisch sind zunächst beide Säulen gleichstark (3 mm). Die Volumenzunahme der jeweils ersten Säule gibt - als Zahl eingezeichnet - an, bei wieviel Patienten in der entsprechenden halben Serie die Behandlung abgebrochen werden mußte. Die Volumenzunahme der zweiten Säule (auch um jeweils 2 mm) kennzeichnet nur die Anzahl der auf der Abszisse verzeichneten Injektionen; dagegen bedeuten die in der zweiten Kolumne angegebenen Zahlen die Patienten, die noch die entsprechenden Injektionen erhielten (Abb. V, Kurve 2). - Es fällt die Diskrepanz zwischen beiden Säulen auf; d. h. auf der einen Seite nimmt die Zahl der noch behandelten Patienten pro halber Serie ständig ab, während zwar die Anzahl der Patienten mit korrespondierenden Injektionen auch abnimmt, jedoch wesentlich langsamer. Am Ende haben zwar 5 Patienten annähernd 40 Injektionen erhalten, aber nur 2 die Toxoplasmin-Endkonzentration erreicht. - Die Tab. XI gibt weiter an, bei wieviel Patienten nach "x" Injektionen die korrespondierende Toxoplasminverdünnung injiziert werden konnte (vergl. Abb. V, Kurve 3). Am Schluß der Tab. XI wurde die Anzahl der Patienten aufgeführt, die bei den jeweiligen Nachkontrollen gewertet werden konnte; die Unterschiede erklärten sich durch verschieden zahlreiches Wiedererscheinen. -
Es fällt auf, daß relativ viele Patienten eine hohe Anzahl von Antigeninjektionen vertrugen, ohne die entsprechend starken Antigenkonzentrationen zu erreichen. Auch hier sei noch einmal gefragt, ob man eine "Antigen-Toleranzschwelle" postulieren kann, die für den einzelnen Patienten bei verschiedenen Antigenmengen liegt, ob es notwendig ist, diese anzustreben, oder ob es nicht besser wäre, gerade darauf zu verzichten, um den Patienten weniger zu gefährden. - Im letzten Teil der Tab. XII bedeutet: 3 Pausen, 5 Pausen etc., daß hier hintereinander mehr als die angegebene Zahl von Behandlungsunterbrechungen notwendig war. Der untere Teil der Tab. XII bezieht sich nur auf den Abschnitt "Zahl der Therapieabbrüche".

Anzahl d. Injektionen bzw. Stand d. Behandlg.	5	10	15	20	25	30	40	>40	Ende der Ther.	14 Tg.	4 Wo.	2-4 Mon.
Anzahl d. Patienten	20	19	18	17	15	12	5	ø	14	17	17	13
Anzahl d. Äquivalenzen v. Injektion. + erreicht. Serie	20	11 SI_{10}	11 SII_{5}	3 $SIII_{1}$	ø	0	(2) $(SIII)_{10}$	ø	-	-	-	-

Tab. XI: Anzahl der Patienten bei entsprechenden Injektionen am Ende der Therapie, 14 Tage nach Therapieende usw.

Serie	I_{1-5}	I_{5-10}	II_{1-5}	II_{5-10}	III_{1-5}	III_{5-9}	III_{10}
Injektionspausen	11	28	60	51	51	21	-
Anzahl der Patienten	6	12	15	13	13	8(+1)	-
mit 3 und mehr Pausen	2	3	8	10	7	5	-
mit > 5 Pausen	-	1	5	5	4	-	-
keine Pausen	14	7	3	1	ø	ø	1
Zahl d. noch Behandelten	20	18(+1)	15	15	11	9	2
Zahl d. Therap.-Abbrüche	0	2	3	2	4	7	2
veg. Ausgangslage	-	1 l 1 s	2 l 1 s	1 l 1 s	3 l 1 s	2 l 5 s	1 l 1 s
Geschlecht	-	2 w	3 w	3 w	3 w	5 m 2 w	2 m
Therapie-Abbruch zu							
IDT: hoch pos.	-	1	3	2	3	1	-
pos.	-	-	-	-	-	4	2
schwach	-	-	-	-	1	-	-
neg.	-	-	-	-	-	2	-

Tab. XII: Injektionspausen und Therapieabbrüche

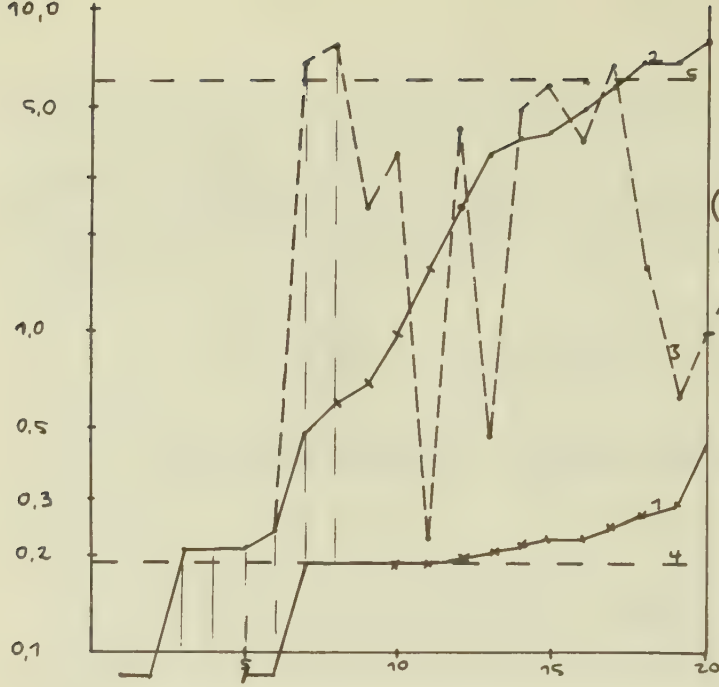


ABB. VII
(logar. Dar
s. Text u.
Anhang

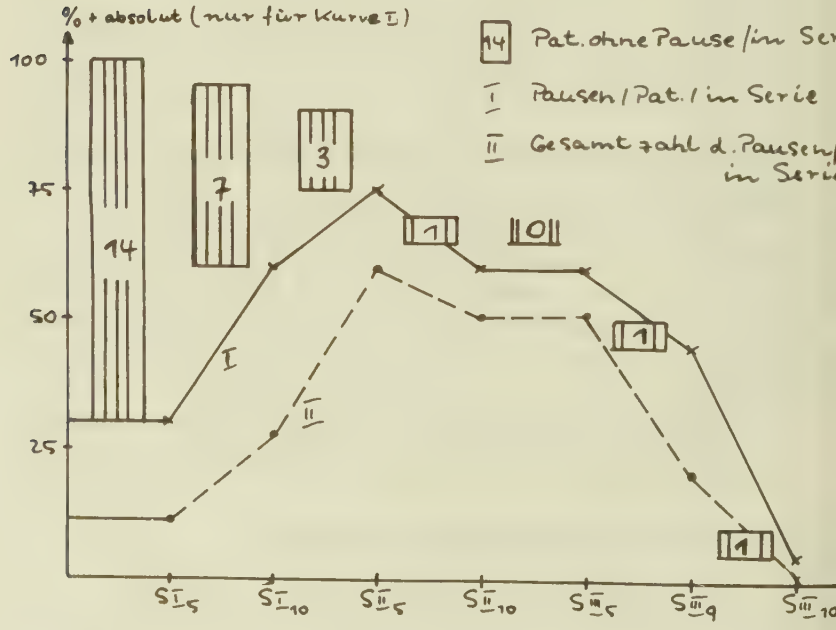
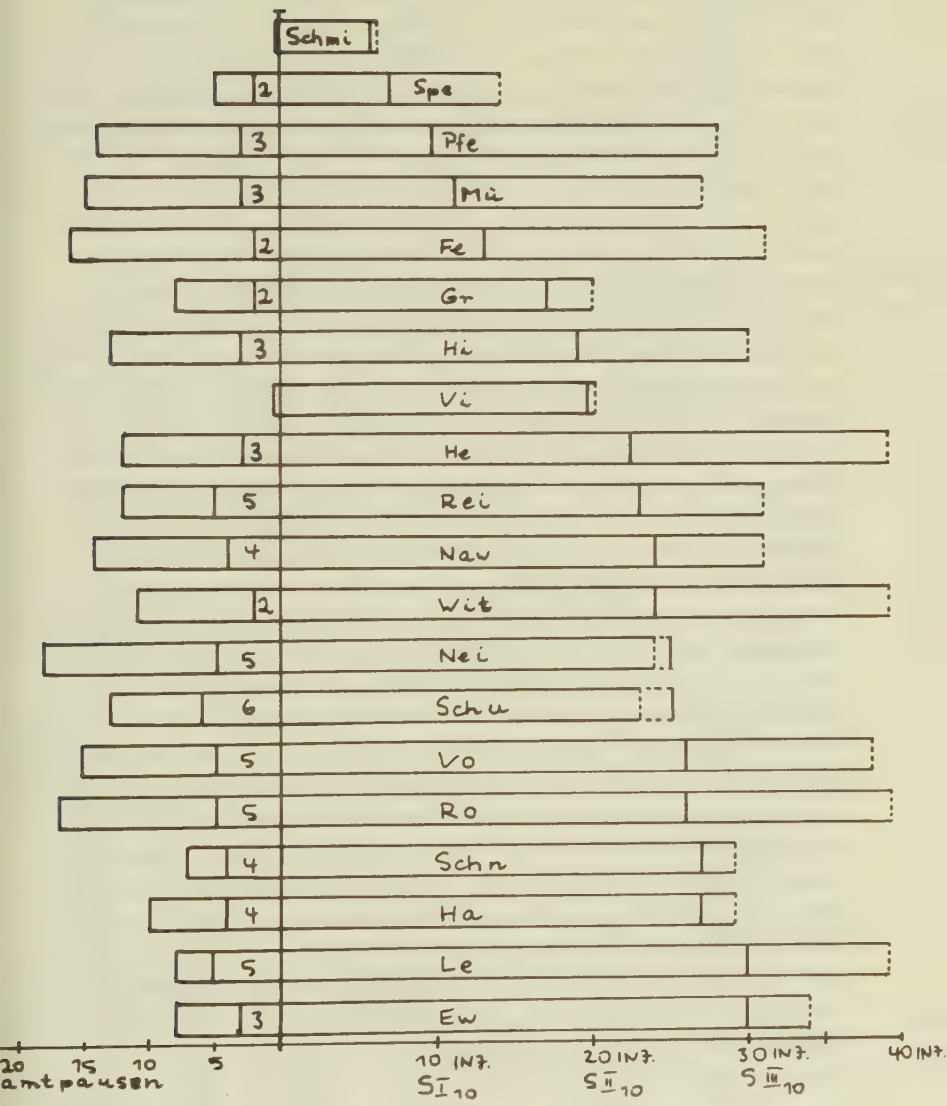


ABB. VIII Relation v. Pat.zahl + Behandlungsse
zu Anzahl d. Pausen



— Anzahl d. Inj., erreichten Verdünnungsstufe,
BB. IX Gesamtpausen u. d. Serien mit Pausen
der 20 Pat.

Die Kurve 1 in Abb. V spiegelt die Anzahl der Therapieabbrüche bei jeweils halben Antigenserien (entsprechend Tab. XII - ebenso Kurve 1 in Abb. VI) wieder. Die obere Hälfte der Tab. XII und die Abbildungen VI und VIII zeigen in Variationen das Verhältnis der notwendigen Behandlungspausen (bzw. mehrfachen Behandlungspausen = Kurve 3 und 4, Abb. VI) zur entsprechenden Toxoplasminverdünnung, bezogen auf die jeweilige Anzahl der Patienten in Prozenten. Kurve 2 in Abb. VI und Kurve I in Abb. VIII sind identisch; sie zeigen beinahe parallelen Verlauf zur Kurve II in Abb. VIII, die die Absolutzahlen der Behandlungspausen pro halber Antigenserie angibt. Das Säulendiagramm in Abb. VIII stellt den vorgelegten Kurven die Anzahl der Patienten in Prozenten gegenüber, bei denen die Behandlung noch nicht unterbrochen werden mußte. - Der untere Abschnitt der Tab. XII versucht Stellung zu beziehen zwischen der Zahl der jeweiligen Therapieabbrüche pro halber Serie und der jeweiligen vegetativen Ausgangslage, dem Geschlecht und der Positivität des IDT bei Beginn der Toxoplasmin-Behandlung. Es fällt auf, daß die Antigentherapie schneller bei den vegetativ labilen, den Frauen, und den hochpositiven IDT beendet werden mußte. - Die Abb. VII versucht eine graphische Darstellung (entsprechend der Tab. X) der Summe der einzelnen erreichten Mittel- und Endwerte der Toxoplasminverdünnungen; die Kurve 3 stellt hier eine Beziehung zwischen den Mittelwerten und den erreichten Endwerten der betreffenden Patienten her; die 2 Patienten unter der Abszisse bei Kurve 1 sind diejenigen, die eine stärkere Toxoplasmin-Verdünnung (1 : 10 Mill.) erhielten, in Kurve 2 jedoch die, bei denen vor der 15. Injektion die Therapie abgebrochen werden mußte. Den Mittelwert erreichten bzw. überschritten (Kurve 1) 14 Patienten; den möglichen Endwert dagegen nur 4 (Kurve 2 bzw. 3). Die Relevanzkurve (Kurve 3) zeigt erstens, daß Patienten, die die Mittelwertideale bei der erforderlichen Dosierung erreichten, besser die höheren Toxoplasminchargen der Serie III vertrugen (dazu gehören auch die beiden Patienten unter der Abszisse der Kurve 1), und zweitens, daß einige Patienten, die die Mittelwertideale bereits durch Ausbildung einer Toleranzstufe überschritten hatten, durch Erreichen einer 2. Toleranzschwelle der höchsten Toxoplasminkonzentration nahekamen oder sie im Einzelfall überschritten. -

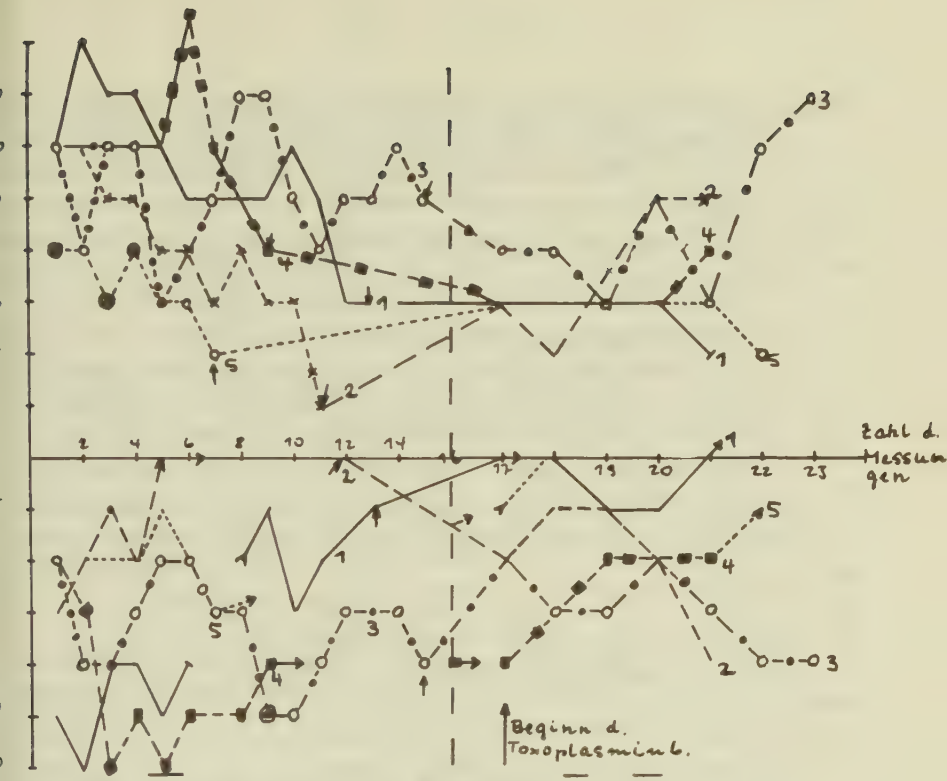


ABB. X s. Text u. Anhang I u. II

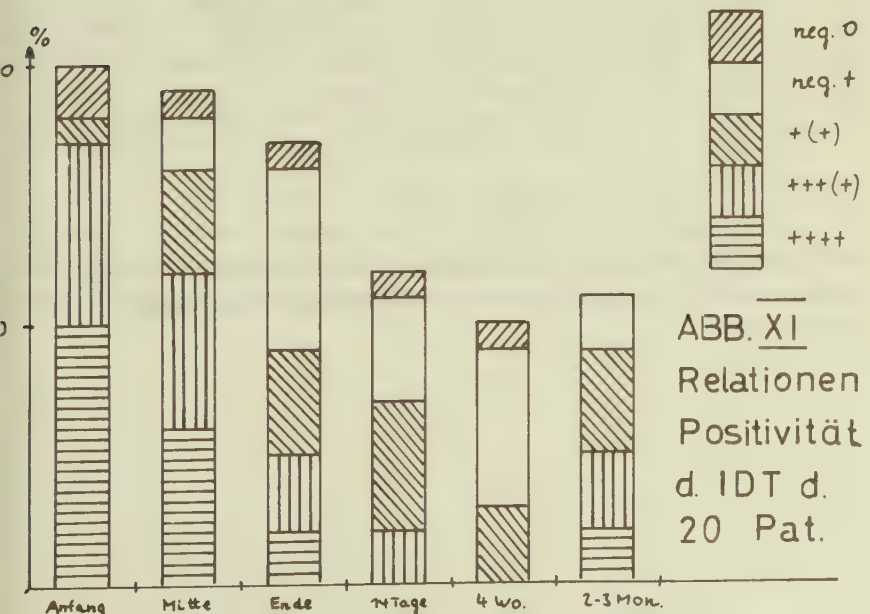


ABB. XI
Relationen d. Positivität d. IDT d. 20 Pat.

Name	Anfang	Mitte	Ende	14 Tage	4 Woch.	2-4 Mon.	6 Mon.
Le	1:4000 1:80	1:4000 1:40	1:1000 1:40	1:4000 1:40	1:16000 1:80	1:4000 1:80	1:4000 1:160
Ni	1:64 Eigenh.	1:256 1:5	ø	1:1000 1:5	1:1000 1:40	1:256 1:5	-
Spe	1:256 1:10	-	-	-	1:64 1:5	-	-
Pfe	1:64 neg.	1:64 neg.	1:256 neg.	1:256 1:10	1:1000 1:10	1:256 1:10	-
Vo	1:1000 1:20	1:1000 1:20	1:1000 1:10	1:4000 1:20	1:4000 1:40	1:4000 1:10	-
Gr	1:256 1:5	1:256 neg.	1:256 1:5	1:256 1:10	1:256 1:10	1:64 1:5	-
Ha	1:64 1:5	1:1000 1:10	1:256 1:10	1:1000 1:10	1:4000 1:10	1:4000 1:20	1:4000 1:20
Schu	1:4000 1:20	1:4000 1:10	-	1:4000 1:10	1:1000 1:20	1:1000 1:10	-
Ew	1:256 1:40	1:256 1:20	1:256 1:10	1:256 1:10	1:1000 1:10	-	-
Schn	1:1000 1:20	1:1000 1:5	1:1000 1:20	1:256 1:20	1:1000 1:10	1:1000 1:10	-
Mü	1:64 neg.	1:64 1:5	-	1:1000 1:40	1:256 1:20	-	-
Rei	1:256 neg.	1:64 1:5	1:256 Eigenh.	1:1000 Eigenh.	1:256 Eigenh.	1:256 1:5	-
Ro	1:1000 1:10	1:1000 1:20	1:256 1:20	1:4000 1:10	1:1000 1:20	1:16000 1:40	1:64000 1:40
Schmi	1:16	-	-	-	-	-	-
Wit	1:256 neg.	1:256 neg.	1:256 1:5	1:256 1:5	1:64 neg.	-	-
Vi	1:256 1:5	(1:4000) (neg.)	(1:4000) (1:5)	1:256 1:20	-	1:256 1:10	-
Fe	1:16 neg.	1:16 1:5	1:256 1:5	1:256 1:5	1:64 Eigenh.	1:64 Eigenh.	-
He	1:1000 1:40	1:1000 1:20	1:1000 1:20	1:4000 1:40	1:16000 1:20	1:4000 1:80	1:4000 1:20
Nei	1:1000 1:10	1:4000 1:20	1:1000 1:10	1:256 1:5	1:1000 neg.	-	-
Naw	1:256 1:10	1:64 1:5	1:1000 1:5	1:4000 1:10	1:4000 1:40	-	-

Tab. XIII: SF- und KBR-Titerverläufe

Die Werte der Patientin Vi sind deswegen in Klammern gesetzt, weil sie an einem anderen diagnostischen Institut umständehalber vorgenommen werden mußten.

Die Abb. IX gibt eine zusammenfassende Darstellung der Injektionszahlen, der erreichten Verdünnungsstufen, der Gesamtpausen und der Anzahl der Serien mit Behandlungspausen von unseren 20 Patienten wieder - entsprechend der Tab. X. Insgesamt wurden bei den 20 Pat. 562 Toxoplasmininjektionen vorgenommen; es gab 226 Behandlungspausen während insgesamt 66 "halber"Antigenserien.

Tab. XIII zeigt die SF- und KBR-Titerverläufe vor, während und nach der Toxoplasminbehandlung. Abb. X stellt 5 paradigmatische Titerverläufe mit langer Vorbeobachtung dar, die im "Anhang" zahlenmäßig notiert sind (beachte den unterschiedlichen Maßstab der Darstellung nach Beginn der Antigentherapie). Aus beiden geht hervor, daß die Titerkurven während der Behandlung uncharakteristisch verliefen. Nach Abschluß der Toxoplasminbehandlung war jedoch folgendes Verhalten der serologischen Titer zu beobachten (Tab. XIV):

Zeitraum post Therapie	Patientenzahl	ansteigende Titer	gleiche Titer	abfallende Titer
14 Tage	18	6 (+2)	11 (-2)	1
4 Wochen	18	7 (+2)	11 (-2)	0
2-4 Monate	13	4	8	1
insgesamt bei verschied. Patienten	19	10 (+3)	6 (+3)	2

Tab. XIV: Serologische Titerverläufe pro Therapie

Die Zahlen in Klammern bedeuten, daß diese Patienten nicht eindeutig ansteigende serologische Titer hatten; sie sind als "gleich" bewertet worden, deswegen aber hier in Klammern als -2 registriert.

Es fällt der Anstieg der Titer bei insgesamt 10 Patienten auf und bei 3 weiteren, wo er fraglich war (hierher gehören die 2 Patienten mit Lymphknoten als Hauptsymptom, wo klinisch absolut eine Verschlechterung im Sinne der Akuität - Vergrößerung und Verschmelzung der Lymphome - zu verzeichnen war). Ein Titeranstieg war bei 3 Chorioretinitis-, 4 "Pseudoneurasthenie"- und 3 Patienten mit Kinderwunsch zu verzeichnen (weil verschiedene Patienten bewertet wurden, ergibt die Summe der letzten Spalte dieser Tabelle einen unterschiedlichen Betrag).

Die Abb. XI und die folgende Tabelle XV zeigen das Verhalten des IDT vor, während und nach der Toxoplasmingaben.

	Patienten-zahl	I D T stark	pos.	schwach	neg.+	neg.o
Anfang	20	10	7	1	1	1
Mitte	19	6	6	4	2	1
Ende	17	2	3	4	7	1
14 Tage	12	-	2	5	4	1
4 Woch.	10	-	-	3	6	1
2-4 Mon.	11	2	3	4	2	-

Tab. XV: Bewertung der IDT pro Patienten

Es zeigt sich eine zunehmende Verschiebung der Hauthyperergie zu einer anergischen Reaktionsweise hin, wobei nach 2 - 4 Monaten wieder ein leichter Anstieg der Hyperergie zu verzeichnen ist (auch wenn die geringere Patientenanzahl berücksichtigt wird). Bei 20 Patienten wurden insgesamt 102 IDT durchgeführt. Um die Schwierigkeit der Bewertung des Hauttestes nach Abb. II zu zeigen (z. B. die Frage der größeren Bedeutung von Erythem oder Induration etc.) sollen hier einige Nebenbefunde mitgeteilt werden, um die Gefahr solcher tabellarischen "Eindeutigkeiten",(wie sie in Tab. XV zwangsweise versucht wurden) anzudeuten:

1. In 16 Fällen wurde der Hauttest gleichzeitig am rechten und am linken Arm intracutan und mit der gleichen Antigenmenge vorgenommen; in 9 Fällen davon mit einem um mindestens 1 Stufe divergierenden Ergebnis.

2. Da wir ambulant und im Winter unsere Toxoplasmin-Versuche unternahmen und auffiel, daß das Ergebnis des IDT bei längerem Aufenthalt im Warteraum sich veränderte, wurden 16 Patienten angewiesen, ein warmes Armbad zu nehmen. Danach veränderten sich Erythem und dessen Intensität in 12 Fällen nach oben um eine Stufe, in 3 Fällen schien die Induration verstärkt; 4 Fälle zeigten keine Veränderung.

3. Unsere Beobachtungen (Tab. V und XII) lassen eine Abhängigkeit der Reaktion im IDT von der vegetativen Ausgangslage vermuten.

4. In 2 Fällen war der IDT nach 48 Stunden noch neg. +, wäre aber nach 72 bzw. 96 Stunden mittelstark positiv geworden.

Von den Laborbefunden zeigte die anfänglich in 15 Fällen bestehende leichte Lymphocytose eine leichte zahlenmäßige, jedoch nicht verwertbare, Abnahme; zum Ende der Toxoplasmin-Behandlung waren zwar 4 relative Eosinophilien zu verzeichnen (anfänglich 2), jedoch brachten Bestimmungen der absoluten Eosinophilenzahl nach Randolph in 17 Fällen keine verwertbaren Ergebnisse. Das gleiche galt in 17 Kontrollelektrophoresen. Die regelmäßigen BSG-Kontrollen zeigten keine zahlenmäßigen Abweichungen. In 5 Fällen anfänglich bestehende Polyglobulien und in 3 Fällen bestehende Anämien waren später nicht mehr nachweisbar. - Es fiel alleine die erhebliche Zunahme der positiven Urinbefunde (Leukocyturie, Erythrocyturie etc.) bei anfänglich 1 Patient auf 5 Patienten bei Ende der und sogar 9 Patienten 14 Tage nach der Toxoplasmin-Behandlung auf.

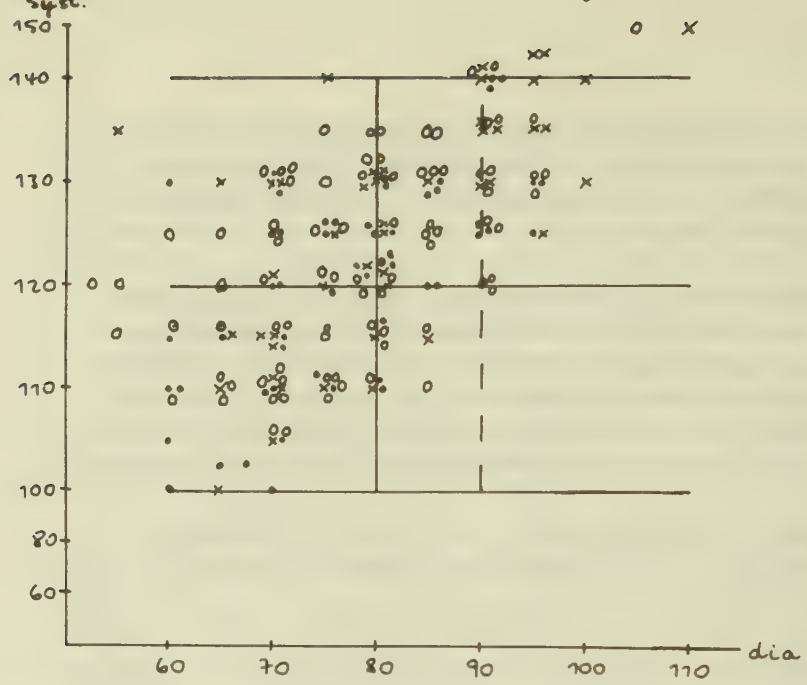


ABB. XII RR-Werte vor u. nach Injektion
s. Anhang u. Text

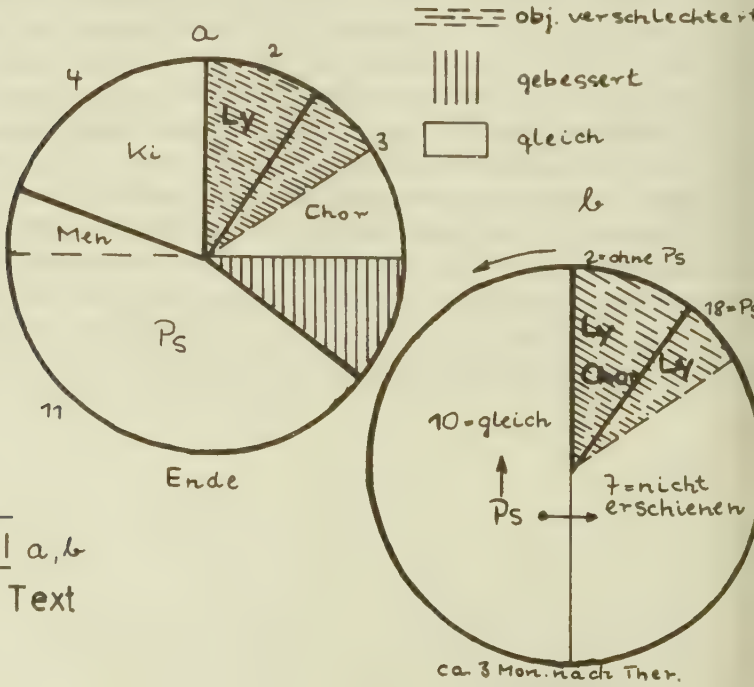


ABB. XIII a, b
Leg. s. Text

Betrachten wir nun Art und zeitliches Auftreten der Unverträglichkeitserscheinungen, so läßt sich gemäß Tab. IX folgendes feststellen: Bei 7 Patienten wurden 16mal akute, bei 20 Patienten dagegen 121mal späte, erhebliche Unverträglichkeitserscheinungen im Sinne der Tab. XVI konstatiert. 16 Patienten zeigten dagegen 43mal lokale (Erythem, Follikulitis, dolente regionäre Lymphome), 20 Patienten 100mal subjektive und schließlich 19 Patienten 71mal objektive "Unverträglichkeiten". - Abb. XII zeigt nun das Verhalten der RR-Werte - systolisch gegen diastolisch im "Einpunkteverfahren" aufgetragen - vor und 15 Minuten nach Antigengabe und zu verschiedenen Perioden der Behandlung. Es ist zu sehen, daß die Druckwerte zu keiner Zeit im wesentlichen von den dargestellten Normbereichen abweichen. In einem Fall allerdings stieg der Blutdruck plötzlich vor und nach Injektion bei der 6.Antigenstufe gefährlich an, weswegen im Zusammenhang mit der übrigen Symptomatik (akute Beschwerden p. inj., Herzjagen, Extrazystolie?) die Behandlung abgebrochen wurde. (Ein anderer Patient zeigte von vornherein eine klinisch unerklärliche große Blutdruckamplitude bei relativ niedrigem systolischen RR;hier veränderte sich der RR p. inj. nicht). Im ganzen war bei 19 Patienten in 79 vergleichend bewerteten Fällen der RR vor und nach Injektion 68mal unverändert, 5mal höher und 6mal niedriger; ähnlich verliefen die vergleichenden Pulskontrollen.

Fragen wir nun nach den Gründen, die in 14 Fällen zum Abbruch und in 4 Fällen zum "Ausschleichen" der Toxoplasmintherapie Anlaß gaben, so finden wir bei 10 Patienten vorwiegend "pseudoneurasthenische" Ursachen (rasende Kopfschmerzen, fortdauernde Erschöpfung, Übelkeit, Herzschmerzen, Zahnschmerzen, neuralgiforme Schmerzen, Verstärkung des "Leistungsknicks"). In 8 Fällen waren es organische Ursachen, in 2 davon akute ("Herzattacken", Hypertonie sive appendizitische Beschwerden und Operation); in den anderen 6 Fällen lagen folgende Gründe vor: 2mal Sinusitis, 2mal Lymphknotenvergrößerung, 1mal Pyelonephritis, 1mal Chorioretinitis-rezidiv (hier außerdem einmal Verdacht auf Rezidiv). 2 Patienten durchstanden die verschiedenen Antigenserien (1mal Pseudoneurasthenie, 1mal Chorioretinitis mit vorübergehender subjektiver Besserung). Die Tabelle XVI gibt eine genaue Übersicht über die subjektiven und objektiven Symptome während und am Schluß der Behandlung und bei

Art der Beschwerden	Halbzeit	Schluß	insges.	bei versch. Patienten
Ikterus	1	1	2x	1
Appendizitis	1	-	1	1
Cysto-Pyelitis	2	1	3	2
Urinbefunde	5	5(9x)	14	9
LK-Vergrößerung	10	10	20	11 2x sicher, 9xwechselnd, z.T. fraglich
Sinusitis	1	1	2	2
Sinusitisverdacht	2	6	8	6
Gingivitis, Herpes etc.	5	10	16	10
Juckreiz	8	8	16	11
Lokale Hautrötung	7	18	25	16
Hautausschäge: Akne, Ekzem, Exanthem	11	11	22	17
pleth. Gesichtsröte	10	8	18	13
Conjunktivitis	-	1	1	1
"Augenbrennen"	9	13	17	12
subjekt. Sehrverschlechterung, Ringe, Farben etc.	3	2	5	3
Verdacht auf Chorioret.	-	2	2	2
Oberbauchschmerzen	8	3	11	9
Unterbauchschmerzen (Adnexitis?)	3	2	5	4
Regelstörung	1	2	3	3
Libidoverlust	1	2	3	3
Arthralgie	10	9	19	15
Ischialgie	4	6	10	7
Schulter-Arm-Syndrom u.ähnl.	14	12	26	19
Halsschmerzen	5	2	7	7
"Dauergrippe"	-	-	15	15
Kopfschmerzen	19	15	34	20
Abgeschlagenheit	17	15	32	20
Nervosität	15	10	24	17
Würgegefühl	11	6	17	13
Hyperhidrosis	8	9	17	12
Übelkeit	10	6	16	13
Durchfall	2	1	3	3
Durst	10	15	25	15
Appetitmangel	10	14	24	12

Tab. XVI: Skala der Beschwerden

der Anzahl verschiedener Patienten. Um eventuell eine Antwort auf die mit Tab. II gestellte Frage zu ermöglichen, wurde sie während der Therapie sehr ausführlich geführt. Außer den in der Tab. XVI aufgeführten subjektiven Symptomen bestand 2mal der Verdacht auf Schilddrüsenvergrößerung, bei 8 Patienten wechselnd Heißhunger, bei 4 Patienten plötzliche Blutungsneigungen, 10mal wurden Mastodynie und ein Gefühl der Gewichtszunahme (Wassereinlagerung?) geäußert. Und so weiter. - Auffällig ist die vielfältige Antwortreaktion des Schockorgans "Haut-Schleimhaut" auf die Antigentherapie, ferner das offensichtlich häufige Wiederaufleben "kryptogener" chronischer, unspezifischer Prozesse.

Abschließend versucht die Tab. XVII eine vorsichtige Wertung der Toxoplasminbehandlung unter den Gesichtspunkten "gebessert - verschlechtert - gleich" in den verschiedensten Perioden.

Zeitpunkt	gewertete Patienten	abgebr.	"Ausgeschlich".	nicht abgebr.	gebess.	verschlecht.	davon subj.	davon obj.	gleich
Mitte	20	2	-	-	3 S.	12		(2)	3
Ende pro einz. Patient.	18	12	4	2	2 S.	9		(3)	7
14 Tage p. i.	17	-	-	-	1 S.	3		(3)	13
4 Wochen	17	-	-	-	-	5		(3)	12
2-4 Mon.	13	-	-	-	-	-		(3)	10

Tab. XVII: Zahlenmäßige Darstellung des "Therapieerfolges"

Zu dieser Aufstellung ist zu bemerken, daß bis zur Mitte der Antigentherapie zunächst bei 8 Patienten subjektive Besserung zu verzeichnen war, die jedoch zur Routineuntersuchung in der Mitte der Behandlung nur noch bei 3 Patienten festzustellen war.

Abb. XIII versucht, diese Einstufungen des "Therapieerfolges" auf die jeweiligen 4 Gruppen unserer Patienten zu beziehen, und zwar - periodisch gesehen-am Ende der und ca. 2 - 4 Monate nach der Toxoplasmin-Antigentherapie. Abb. XIIIa zeigt, daß 2 Patienten mit "pseudoneurasthenischer Symptomatik zu diesem Zeitpunkt sich als subjektiv gebessert befanden; die 2 Lymphknoten-Patienten und 1 Patient mit Chorioretinitis mußten als eindeutig verschlechtert angesehen werden. Die übrigen waren subjektiv verschlechtert (nicht extra dargestellt) bis unverändert zu den Ausgangserhebungen. - Abb. XIIIb bezieht sich grundlegend auf 18 Patienten mit "pseudoneurasthenischer" Symptomatik (haupt- oder nebenbefundlich) ca. 3 Monate nach Ende der Therapie. Sie verdeutlicht, daß von den 13 erschienenen Patienten, die 2 Fälle mit den Lymphomen als Hauptsymptom (1 davon mit pseudoneurasthenischen Begleiterscheinungen) und 1 Chorioretinitis-Patient (diesmal ein anderer) eindeutig als verschlechtert einzustufen waren. 10 Patienten zeigten keine Veränderungen zu den Befunden vor der Therapie. -
Es bleibt zu berichten, daß bei den beiden Patienten mit dem Hauptsymptom: "Lymphome" ca. 8 Monate nach Abschluß der Behandlung nach erneuter klinischer Verschlechterung bei der Frau ein M. Hodgkin, bei dem Mann ein Hodgkin-Sarkom diagnostiziert wurde, obwohl in beiden Fällen zum Schluß der Behandlung bzw. einige Monate nach Abschluß derselben durch Lymphknoten-Probepunktion bzw. -probeexcision zunächst eine "uncharakteristische Reizung" histologisch festgestellt wurde.

Diskussion

Anlaß unserer Untersuchungen war der Versuch, eine mögliche neue Therapieform - die Antigenbehandlung - bei der chronischen und latenten Toxoplasmainfektion in größerer Serie , systematisch und fortlaufend aufzugreifen und zu überprüfen. Die Behandlung wurde nach Abschluß der Behandlung der ersten Gruppe von Patienten nicht weitergeführt, da uns die Rate der Komplikationen unvertretbar hoch erschien, deren vermutete Ursachenim folgenden erörtert werden. Daher konnten wir nur auf ein beschränktes Kollektiv zurückgreifen. Da die behandelten 20 Patienten in ihren Symptomen und Eigenschaften völlig heterogen (4 bis 6 verschiedene Gruppen) waren, die Behandlungsmethode subtil sein mußte und individuell völlig variierte, gleichzeitige Placeboversuche sich von selbst verbaten und subjektive Eindrücke wegen der in 90 % vorherrschenden "pseudoneurasthenischen" Symptomatik nicht auszuschließen waren, mußte auf eine statistische Sicherung der Ergebnisse verzichtet werden. Die Diskussion um die Ergebnisse konnte dementsprechend nur beschreibenden Charakter haben, allerdings mit der Absicht, mögliche Standardisierungen - besonders bei der Behandlungsmethode - herauszuarbeiten. Behandlungserfolg bzw. -mißerfolg konnten dagegen nur paradigmatisch dargestellt werden.

Wie wir nach Durchsicht der Literatur feststellen konnten, ist es nach dem derzeitigen Stand des Wissens über die infektionsallergischen Vorgänge bei der Toxoplasmose (u. ä. Krankheiten) nicht richtig, von "Desensibilisierung" zu sprechen. Da mit diesem Begriff nur vermeintliche Klarheit zu geben ist, verließen wir ihn und sprachen deswegen richtiger von "Toxoplasmin"-Behandlung, verstanden als "in refracta dosi" verabreichtes "spezifisches" Antigen.

Es wurde versucht - in Analogie zur Tuberkulose -, die Stellung der Toxoplasmose im System der allergischen Reaktionsformen einzuordnen (Tab. I), namentlich der latenten Toxoplasmainfektion und der chronischen Toxoplasmose. Im übrigen wurden die derzeit geltenden theoretischen Vorstellungen für die allergischen Reaktionsabläufe beim IDT und bei der Antigen (= Toxoplasmin)-Behandlung skizziert (Seite 4), mit dem Versuch, einer tabellarischen Zusammenfassung der bei der fraktionierten Toxoplasmin Antigentherapie in Frage kommenden Wirkungsmöglichkeiten(Abb. I). Ferner wurde nach Durchsicht der umfangreichen Literatur über die Toxoplasma-gondii-Infektion dargestellt, weshalb bei der chronischen Toxoplasmose und der latenten Toxoplasmainfektion bei 4 Manifestationsformen dieser Anthropozoonose eine "spezifische" Antigentherapie theoretisch möglich und erfolgversprechend erschien(Seite 9-15). Die eigenen 20 Patienten, die mit einem Mäuseaszitesantigen behandelt wurden, wurden vorgestellt und an Hand der 4 in Frage kommenden Erscheinungsformen der Toxoplasmose eingestuft (Seite 16-21). Beschrieben wurde die Methodik unserer Antigenbehandlung,des Intradermaltestes und die notwendigen klinischen und laborchemischen Kontrollen (Seite 22-28). - Die Bewertung der Ergebnisse verlangt zunächst eine Stellungnahme zu unserer Methodik der Toxoplasminbehandlung (Seite 29-39), mit dem Ziel zu klären, ob die angestrebte, eingangs skizzierte Standardisierung der Therapie zumindest mitdem von uns verwandten Mäuseaszites-Toxoplasmin sinnvoll war. Es folgt eine Beurteilung der serologischen Titerverläufe, des IDT und der Laborbefunde. (Seite 40-45).

Zunächst fiel auf (Abb. III, Tab. X), daß unser Toxoplasmin-Antigen in der ersten Serie 13 Patienten "regelrecht" vertrugen; danach nahm die Verträglichkeit aber fortlaufend ab, derart, daß kein Patient den Idealbedingungen (Kurve 1 und 2 in Abb. III) auch nur nahekam, und nur 2 Patienten die Endkonzentration des vorliegenden Antigenserums nach mehr als 40 Injektionen überhaupt erreichten.Kurve 6 (in Abb. III) zeigt, wann bei den einzelnen Patienten die Behandlung abgebrochen werden mußte. Es war festzustellen, daß vor der Serie III_5 die meisten Behandlungen zu beenden waren (Kulminationspunkt der Kurve 6), ob aus Gründen zu starker "Antigenität" des Serums oder aus Gründen der zunehmend auftretenden Allgemeinbeschwerden bei Eiweißzufuhr in steigender Dosierung (vergl. Abb. I und auch die beiden Patienten, die mit dem 10fach stärker verdünnten Serum behandelt wurden) war natürlich klinisch nicht zu klären.

Weiter unten wird auf diesen Sachverhalt noch einmal eingegangen. Auffällig war, daß die beiden Patienten, die mit dem stärker verdünnten Antigenserum behandelt wurden, ebenfalls nur bis zur Verdünnungsstufe der Serie III_5 kamen und dann den übrigen Patienten analoge Beschwerden beklagten. Die 2 Patienten dagegen, die die Endkonzentration unserer normalen Toxoplasminseren erreichten, erreichten auch die nur unter zahlreichen Behandlungspausen und erheblichen Komplikationen (nach über 40 Injektionen - s. z. B. Kurve 3 in Abb. III) - all das ließ schon starke Zweifel an den Versuchen einer "standardisierten" Toxoplasminbehandlung aufkommen; im übrigen erhielten 9 Patienten weit über 30 Antigeninjektionen, ohne die Endkonzentration zu erreichen, ganz abgesehen von den übrigen Patienten, die alle zum Teil weit unter den den Injektionszahlen entsprechenden Antigenverdünnungen blieben (vergl. Tab. X, Abb. IV). Während in der ersten Halbserie (Abb. IV) Injektionszahl und Antigenverdünnung bei den 20 Patienten noch analog sind, fällt dieses Verhältnis immer mehr auseinander; es erhielten 15 Patienten zwar 25 Injektionen, obwohl nur 9 die korrespondierende Serie erreichten (- und diese auch erst nach weit mehr Injektionen - s. Kurve 3 in Abb. V -). Abb. IX zeigt diese Verhältnisse für die einzelnen Patienten auf der rechten Diagrammhälfte. Aus ihr geht deutlich die Diskrepanz zwischen erreichter Serie und Injektionszahl hervor; mit Ausnahme bei 2 Patienten (Nei und Schu, die das stärker verdünnte Toxoplasmin bekamen), die dadurch vermeintlich "weniger" Injektionen erhielten, als den analogen Toxoplasminverdünnungsstufen entsprochen hätte, weil bei ihnen die Steigerung von einer Stammlösung in die nächste ohne Pause vorgenommen wurde. - Wir hatten festgestellt, daß bei immerhin 7 Patienten nach den Mittelwertberechnungen (Abb. VII) eine "Antigen-Toleranzschwelle" sich ausgebildet zu haben schien, die nur zum Teil noch wesentlich übersteigert werden konnte. Bei weiteren Patienten war eine "solche" Schwelle zu anderen Perioden der Behandlung zu verzeichnen. Vergl. auch Abb. IX, rechte Hälfte, die darstellt, wann bei den einzelnen Patienten die endgültige Toleranzstufe erreicht wurde (Verhältnis erreichte Serie zu Zahl der Injektionen), die in der Regel mit dem Therapieabbruch zusammenfiel. - Wir konnten ferner zeigen (Abb. V und Abb. VII, Kurve 2 Tab. X), daß durch die summierten Injektionen 4 Patienten den Endidealwert erreichten und überschritten, wovon 2 Patienten bis zur stärksten Antigenkonzentration 1 : 500 gebracht werden konnten; allerdings blieb es sehr fraglich, ob damit ein positiver Effekt für die Patienten erzielt wurde und ob nicht vielmehr -auf diese belastende Weise - einfach eine

irgendwie geartete "Toleranzschwelle" gleichsam ausgetestet wurde, wobei es nach unseren Erfahrungen mehr als zweifelhaft bleibt, ob das notwendig und vorteilhaft für den Patienten und überhaupt sinnvoll ist. Ohne es beweisen zu können, hatten wir eher den Eindruck, daß nach einer gewissen Toxoplasmin (Eiweiß)-dosis bei den einzelnen Patienten eine "Toleranzstufe" zwar erreicht wurde, die sich eher nach der vegetativen "Stabilität" und körperlichen Belastbarkeit richtete als nach der betreffenden Manifestationsform der Toxoplasmose oder gar der serologischen Titer oder des IDT (vergl. Tab. XII, unterer Teil).

Wir hatten unsere Toxoplasminbehandlung zunächst mit einem 2-Tage-Intervall begonnen, mußten aber gegen Ende der Behandlung häufiger einen 4-Tage-Abstand wählen, den wir zum Teil dann auch generell einführten. Methodisch gesehen schien uns der 2-Tage-Abstand zumindest mit unserem Toxoplasminserum, besonders bei den höheren Konzentrationen (auch in den beiden Fällen mit dem 10fach stärker verdünnten Antigen), zu kurz; der 2-Tage-Abstand wurde jedoch bei der Berechnung der Behandlungspausen zugrunde gelegt. Während die meisten Behandlungspausen (absolut und relativ Abb. VIII) bei den Toxoplasminverdünnungen der Serie II_5 bis III_1 zu beobachten waren, mußte die Toxoplasminbehandlung am häufigsten in der Serie III_{5-9} abgebrochen werden (Abb. VI), was wieder Zeichen der vorher postulierten "Toleranzschwelle" sein könnte. Andererseits muß auch hier noch einmal nach unseren klinischen Beobachtungen sehr bezweifelt werden, ob es wirklich notwendig ist, diese Schwelle zu erreichen zu versuchen, zumal die Gipfel der Behandlungspausen und Therapieabbrüche zum Teil um eine Potenz auseinanderliegen. Uns schien nach den klinischen Beobachtungen die Ausbildung des Gipfels der Behandlungspausen (und der mehrfachen Behandlungspausen, die etwa parallel verliefen) unspezifisch und kein Behandlungserfolg zu sein, gingen sie doch einher mit erheblichen, teilweise objektiven Beschwerden - Gründe, die die eingangs skizzierte und zu prüfende Standardisierung einer wenn überhaupt möglichen Toxoplasminbehandlung verbieten. - Uns scheint das in Tab. VIII und auf Grund der gewonnenen Erfahrung schematisierte Vorgehen bei der Toxoplasminbehandlung, wenn man dies als ultimativ anstrebt, möglich, mit der Einschränkung, daß man gleich einen 4tägigen Behandlungsabstand wählen sollte. Vielleicht ist es dann auch möglich, die "Toleranzschwelle" präziser und eher zu bestimmen und die Nebenwirkungen bis zum Abbruch der Behandlung geringer zu halten

bzw. die Behandlung früher abbrechen zu können. Außerdem scheint es nach den erhaltenen Erfahrungen nicht richtig,absolut einen Endwert einer gewissen Toxoplasminmenge (in unserem Falle die Konzentration 1 : 500) erreichen zu wollen. Die Komplikationen und Beschwerden und Nebenbefunde (vergl. Abb. IX, Tab. XVI) steigern sich erheblich, bis schließlich die Behandlung abgebrochen wird, ohne daß ein positiver Effekt erreicht ist. Wahrscheinlich ist es auch besser, bei Auftreten der ersten Beschwerden die Behandlung sofort zu unterbrechen und nicht längere Zeit - bei geringen Beschwerden - auf der gleichen (oder niedrigeren) Antigenverdünnungsstufe zu verharren. Unsere Beobachtungen und Erfahrungen widersprachen in jedem Falle den eingangs erhofften, im übrigen ja schon sehr vagen Standardisierung einer Toxoplasminbehandlung (ganz abgesehen davon, daß wir von unserem Toxoplasmin-Antigen ausgingen, das selbst nicht immer gleich zu sein brauchte; denn es handelte sich ja dabei immer um Aufschwemmungen). - Wenn schon Methodik (und Antigen) nicht zu standardisieren sind, bleibt zu fragen, ob man nicht von Schematisierungen (wie in Tab. VIII) ganz absehen soll, indem man Toxoplasmin-Einzelinjektionen in verschiedenen Zeitabschnitten (möglicherweise nach grober Austestung einer Toleranzschwelle) vornimmt? Zumal unsere Beobachtungen darauf hinausliefen, daß erstens akute Unverträglichkeitserscheinungen kaum festzustellen waren (s. Abb. XII) und zweitens die Gefahr eines anaphylaktischen Schocks nicht so groß schien, nachdem in 57 Fällen mehr als 8 Tage nach den letzten Antigeninjektionen Intradermalteste (mit dem gleichen und unterschiedlich verdünnten Antigen) beschwerdefrei vertragen wurden.

Die serologischen Titerverläufe im SF-Test und der KBR während der Toxoplasmintherapie zeigten keine verwertbaren Abweichungen (Tab. XIII). Nach Abschluß der Behandlung aber fiel auf, daß immerhin in 10 Fällen eindeutig (Abb. X) und in 3 fraglichen Titeranstiege auftragen, ohne daß klinisch deutlich Zeichen einer Akuität der Toxoplasmose zu verzeichnen waren. - Die Intradermalteste zeigten am Ende der und nach der Behandlung bis zu 4 Wochen eine deutliche Zunahme der negativ anergischen Reaktionen (Abb. XI, Tab. IV), danach nahmen die positiven Ergebnisse im IDT wieder zu. Einen Beitrag dazu, ob diese Ergebnisse einen Hinweis oder ein Zeichen des Erfolgs der Toxoplasminbehandlung darstellen, konnte diese Arbeit nicht erbringen; in der Literatur ([25]) wird diese Frage postuliert, aber

nicht beantwortet. Es wurde gezeigt, wie schwer eine eindeutige Bewertung des IDT ist und daß eher eine Abhängigkeit von der vegetativen Ausgangslage als von anderen Kriterien besteht.Auch die Laborbefunde zeigten keine statistisch verwertbaren Ergebnisse.

Der Erfolg der Toxoplasmin-Behandlung bei unseren 20 Patienten wurde a) nach subjektiven und b) nach objektiven Kriterien verfolgt (Abb. XIII a und b, Tab. XVII); es wurde ein Nachbeobachtungszeitraum von 14 Tagen, 4 Wochen, 3 Monaten und in einzelnen Fällen bis zu 6 Monaten eingehalten, was sich schon bei der Besprechung der SF- und KBR-Titerverläufe und des IDT als wertvoll erwies, die ja erst in den Nachperioden verwertbare Schwankungen erkennen ließen. Die Suche nach subjektiven Zeichen der Besserung schien deswegen gerechtfertigt, weil 90 % unserer Patienten eine sog. "pseudoneurasthenische" Symptomatik im Haupt- oder im Nebenbefund hatten und in 8 Fällen nach den ersten Injektionen ein subjektives Wohlbefinden und eine Aufhebung des "Leistungsknicks" angegeben wurde. Allerdings war diese Besserung bei den Mittelwerterhebungen nur noch bei 3 Patienten, zum Abschluß der Behandlung nur noch bei 2 Patienten, später überhaupt nicht mehr nachweisbar (Abb. XIII a). Die meisten Patienten zeigten später eine vorübergehende, subjektive Verschlechterung (Vergl. auch Tab. XVI) bis gleichbleibende Befunde bezogen auf die Ausgangserhebungen, wobei der gleichbleibende Befund wegen der aufwendigen und theoretisch unklaren Behandlungsart natürlich als negatives Ergebnis zu werten war. Objektiv waren bei 4 Patienten "spezifische Verschlechterungen" durch die oder während der Behandlung festzustellen: bei 2 Patienten mit den Hals-Lymphomen als Hauptbefund und bei 2 Chorioretinitis-Patienten; außerdem mußten 5 Patienten eindeutig als "verschlechtert" durch die Toxoplasminbehandlung eingestuft werden (s. Seite 47): die nämlich, bei denen ein akuter, wahrscheinlich exacerbierter, latenter anderweitiger Entzündungsprozeß die Kur zu beenden zwang.Betrachtet man diese Ergebnisse und bezieht noch die Tab. XVI mit den multiformen Beschwerden während der Therapie in die Überlegungen mit ein, so kann man feststellen, daß die Ergebnisse der Toxoplasmin-Antigen-Therapie zumindest mit dem von uns verwandten Mäuseaszitesantigen schlecht und nicht empfehlenswert waren. Allerdings hängt bei einer derart aufwendigen und theoretisch noch unklaren Therapie der Behandlungserfolg stark von der Methodik des Vorgehens ab - und wir haben oben aufzuzeigen versucht,

wo unser Vorgehen nicht zweifelsfrei erschien und wo Änderungen - mit anderem Ergebnis - versucht werden könnten.

Abschließend bleibt Stellung zu nehmen

a) zu den mit Abb. I und Tab. II aufgeworfenen Fragen,

b) zu der problematischen Einteilung der 4 Manifestationsformen der Toxoplasmose und zu der Berechtigung der Toxoplasminbehandlung überhaupt bei diesen 4 Formen und

c) schließlich - wenn diese Therapie berechtigt erscheint - eine Aufzählung der zu empfehlenden Voruntersuchungen außer den auch in dieser Arbeit bereits genannten.

a) Eine eindeutige Antwort, welche der in Abb. I genannten Möglichkeiten für die fraktionierte Toxoplasmin-Antigen-Therapie verantwortlich zu machen wäre, konnte vom klinischen Standpunkt natürlich nicht gegeben werden. Die Frage, ob durch sie tatsächlich ein spezifischer Mechanismus (im Sinne des Toxoplasmin-(AG-AK)-Doppelkomplexes) in Gang gesetzt wird, mußte völlig offenbleiben, ebenso die nach hetero- oder parallergischen Einflüssen. Dagegen schien uns vom klinischen Verlauf her eine psychische Aktivierung und eine "irgenwie geartete" Stimulierung des Nebennierenrindensystems am wahrscheinlichsten, entweder im Sinne einer Sensibilisierung und eines "stress" oder im Sinne der Umstimmung des Hypophysen-NNR-Systems; letztere würde sich ja ungefähr decken mit der von Radenbach formulierten Änderung der Krankheitsphase (Tab. II). Und gerade diese mit ihren Folgen schien uns auf Grund dieser Arbeit am ehesten zu belegen zu sein. Einmal, was die aufgetretenen vegetativen Symptome betrifft (Tab.XVI), zum anderen die verstärkte Résistenzminderung und das Auftreten interkurrenter Infekte (Seite 47) und der Verlauf der serologischen Titer (Tab. XIII und XIV und Abb. X), schließlich die Dämpfung allergischer Reaktionen im IDT (Abb. XI, Tab. XV) und zum Teil auch die klinischen und laborchemischen Befunde, die allerdings nicht eindeutig waren (Seite 45). Die Besserung bei 8 Patienten zu Beginn der Behandlung war wohl weitgehend auf psychische Einflüsse auf die lange vorbehandelten Patienten zurückzuführen: "die Zufriedenheit, daß überhaupt etwas geschah".

b) Zur Frage der Einteilung der 4 behandlungsmöglichen Manifestationsformen der chronischen Toxoplasmose oder latenten Toxoplasmainfektion und der Berechtigung dieser Therapie ist nach unseren Erfahrungen folgendes zu sagen: 1. Für die Gruppe IV (Lymphome als Hauptbefund) scheint die Antigentherapie kontraindiziert zu sein, da einmal trotz mehrfacher histologischer Voruntersuchungen die Toxoplasmose nur Nebenbefund eines lange nach Therapieabschluß sich endgültig klärenden M. Hodgkin bzw. Hodgkin-Sarkoms war, andererseits im Nebenbefund nie Lymphknotenverkleinerungen" als Kriterium der Besserung" festgestellt wurden (eher das Gegenteil) und schließlich durch diese Arbeit angeregte Tierversuche an Mäusen mit dem gleichen Serum in der gleichen Klinik (s. Literaturstelle [120]) zeigten, daß durch Toxoplasmininjektion "reaktive Abwandlung der Lymphknoten im Sinne der akzdentellen Cytopoese" auftraten. -
2. Bei der Gruppe 2 (Patienten mit Kinderwunsch und pathologischen Schwangerschaften) ist eine objektive Überprüfung praktisch nicht möglich (Abrasat-Kontrollen etc.) und statistisch sehr schwierig (Geburt gesunder Kinder mit statistischer Signifikanz), so daß nach unserer Meinung von der Toxoplasmin-Behandlung abzuraten ist. - Bleibt die Gruppe 1 (Chorioretinitiskranke) und die Gruppe 3 ("pseudoneurasthenischer Symptomkomlex"): Hier erbrachte die Arbeit keine Klarheit, ob die Toxoplasminbehandlung empfohlen werden kann. Wenn man allerdings den Behandlungserfolg berücksichtigt (s. Abb. XIII) und daran denkt, wie aufwendig und zeitraubend für Patient und Arzt und mit Unverträglichkeitserscheinungen behaftet, bei zweifelhaftem Ergebnis die Toxoplasmin-Behandlung immer wird, dann scheint klar, daß man sie nur als ultima ratio und nicht als stadardisierbare Therapieform ansehen kann.

c) Bleibt am Schluß festzuhalten, wenn man sich nach allem Gesagten doch zu einer Toxoplasmin-Antigen-Behandlung entschließt, daß man außer den in dieser Arbeit routinemäßig verwendeten Untersuchungsmethoden - folgende Untersuchungen im Einzelfall der Therapie voranstellen sollte, um den in Frage kommenden Patientenkreis so weit wie möglich einzuengen.

1. Nachweis von Mikrogranulomen im Sternal- und Leberpunktat (s. [3])
2. eventuelle Anzüchtung von Toxoplasmen im Mäuseperitoneum, z. B. aus Abrasionsmaterial (s. [11])
3. Vergleich des Antikörpergehaltes im Augenkammerwasser und im Serum (serodiagnostisches Prinzip nach Goldmann und Witmer (s. [61, 62])Z Antikörperbestimmung im Liquor (s. [69, 2]), Lymphknotenpunktrate (s. [9, 13]) u. a.

Zusammenfassung

Meine Aufgabe war es, unter den chronisch Toxoplasmose-Kranken der I. Med. Klinik des Städt. Krankenhaus Westend diejenigen Patienten herauszusuchen, die auf Grund bestimmter Kriterien (4 Gruppen, Vorbehandlung etc.) für die Toxoplasmin-Antigen-Therapie in Frage kamen. Nach Durchsicht der Literatur wurde der Begriff "Desensibilisierung" für diese Behandlungsform fallen gelassen. Ferner wurde versucht, auf Grund der Literatur über allergologische Probleme, die Stellung der chronischen Toxoplasmose im System der Immunpathologie aufzuzeigen, und ebenfalls entsprechend der Literatur zu formulieren, welche Wirkungsmöglichkeiten bei einer derartigen Therapieform zu erwarten sind. Die Gründe für 4 Manifestationsformen der chronischen Toxoplasmose, die eine Antigenbehandlung erfolgversprechend erscheinen lassen, wurden nach der Literatur belegt. Unsere eigenen 20 Patienten wurden unter die 4 Manifestationsformen rubrifiziert und Befunde und Gründe der in diesen Fällen berechtigt erscheinenden Toxoplasminmedikation mitgeteilt. Es folgte eine Darstellung der Behandlungsmethodik und eine vorwiegend tabellarische Übersicht unserer Ergebnisse.

In der Diskussion wurde zunächst eine beschreibende Deutung der Ergebnisse versucht, wobei der Begriff "Toleranzschwelle" bei der Antigenmedikation geklärt wird. Es folgt die Beurteilung der serologischen Befunde, der Laborbefunde und des IDT während, 2 Wochen, 4 Wochen und 3 bis 6 Monate nach der Behandlung. Der Behandlungserfolg wird kritisiert. Abschließend wird eine Antwort auf die Ursachen der Toxoplasminwirkung versucht (besonders im Hinblick auf den von Radenbach formulierten Begriff des Krankheitsphasenwechsels), die Berechtigung der Toxoplasmintherapie bei den 4 Erscheinungsformen der chronischen Toxoplasmose kritisiert und die nach unserer Meinung erforderlichen weiteren Voruntersuchungen vor Beginn der Behandlung geschildert, die bei der aufwendigen, im Ergebnis sehr zweifelhaften Toxoplasmintherapie anzuraten sind.

Anhang

I. Tabellen

		Seite
Tab. I	Allergieschema	3
Tab. II	Krankheitsphasen nach Radenbach	7
Tab. III	Einteilung unserer Patienten	17
Tab. IV	Patientenverteilung bezüglich Geschlecht und vegetativer Ausgangslage	18
Tab. V	SF, KBR, IDT etc. bei Therapiebeginn	19
Tab. VI	Zusammenfassende Darstellung der 20 Patienten	21
Tab. VII	Dosierungstabelle mit Toxoplasmin-Antigen	23
Tab. VIII	Behandlungsalternativen	24
Tab. IX	Zeitliches Auftreten und Art der Unverträglichkeiten	25
Tab. X	20 Patienten mit Summen und Untersummen der Toxoplasmininjektionen	32
Tab. XI	Anzahl der Patienten in Beziehung zur Injektionsanzahl und zu den verschiedenen Perioden der Behandlung	37
Tab. XII	Injektionspausen und Therapieabbrüche	37
Tab. XIII	SF und KBR-Titer-Verläufe	42
Tab. XIV	SF und KBR-Titer-Bewertung post. ther.	43
Tab. XV	IDT vor, während und nach der Behandlung pro Patientenzahl	44
Tab. XVI	Subjektive und objektive Skala der Beschwerden	48
Tab. XVII	Zahlenmäßige Darstellung der "Therapieerfolge"	49

II. Abbildungen

		Seite
Abb. I	Mögliche Therapieeffekte der Toxoplasminbehandlung	8
Abb. II	IDT-Bewertung	28
Abb. III	3 Verlaufskurven der Toxoplasmin-behandlung und "Stufenleiter" der Therapieabbrüche	30
Abb. IV	Patienten pro Injektionsstufen und Toxoplasmin-Serie	34
Abb. V	Therapieabbrüche, Patienten pro Injektionen, Äquivalenz von Injektionen und Dosis	35
Abb. VI	Behandlungspausen pro Patient	35
Abb. VII	Summenkurve der Mittel- und Endwerte, Relevanzkurve	38
Abb. VIII	Relation von Behandlungspausen zu Patientenzahl, Antigen-Serie und beschwerdefreien Patienten	38
Abb. IX	20 Patienten in Beziehung zu Pausen, erreichter Serie und Injektionszahl	39
Abb. X	SF und KBR-Kurven von 5 Patienten vor, während und nach Toxoplasmin-behandlung	41
Abb. XI	Diagrammatische Bewertung des IDT	41
Abb. XII	RR-Vergleiche, vor und nach Injektion und zu verschiedenen Perioden	46
Abb. XIII	a) Therapieerfolg nach Patienten-gruppen bei Ende der Behandlung b) Therapieerfolg bei 18 Patienten mit "pseudoneurasthenischer" Symptomatik, 2-4 Monate nach Therapieende	46

Wit.		
Datum	SF	KBR
17-8-62	1:16000	1:80
8-1-63	1:128000	1:160
19-1-63	1:64000	1:40
9-4	1:64000	1:40
29-5	1:16000	1:80
11-7	1:4000	1:40
30-8	1:4000	-
11-10	1:4000	1:10
14-12	1:4000	1:5
20-1-64	1:16000	1:20
12-3	1:4000	1:10
24-6	1:256	-
19-12	1:256	1:5
Anfang	1:256	neg.
Mitte	1:256	neg.
Ende	1:256	1:5
14 Tg.	1:256	1:5
4 Woch.	1:64	neg.

Naw.		
Datum	SF	KBR
14-2-62	1:16000	1:20
2-6	1:16000	-
2-7	1:4000	1:5
6-8	1:1000	1:10
24-9	1:1000	neg.
29-10	1:1000	neg.
8-12	1:256	neg.
17-1-63	1:1000	neg.
8-4	1:256	neg.
30-8	1:256	neg.
17-12	1:16	neg.
Anfang	1:256	1:10
Mitte	1:64	1:5
14 Tg.	1:1000	1:5
4 Woch.	1:4000	1:10
3 Mon.	1:4000	1:40

Ro.		
Datum	SF	KBR
8-8-61	1:16000	1:10
6-9-61	1:1000	1:40
6-10	1:16000	1:40
2-11	1:16000	1:20
18-1-62	1:256	1:10
8-2	1:4000	1:10
18-1-63	1:4000	1:20
20-2	1:64000	1:20
5-4	1:64000	1:80
29-5	1:4000	1:80
11-7	1:1000	1:40
20-8	1:4000	1:20
11-10	1:4000	1:20
20-1-64	1:16000	1:20
20-2-64	1:4000	1:40
Anfang	1:1000	1:10
Mitte	1:1000	1:20
Ende	1:256	1:20
14 Tg.	1:4000	1:20
4 Woch.	1:1000	1:20
2 Mon.	1:16000	1:40
5 Mon.	1:64000	1:40

Ew.		
Datum	SF	KBR
13-7-63	1:16000	1:10
19-7	1:16000	1:20
7-8	1:16000	1:160
14-11	1:16000	1:80
16-12	1:256000	1:160
20-1-64	1:16000	1:80
12-3	1:4000	1:80
27-7	1:1000	1:40
Anfang	1:256	1:40
Mitte	1:256	1:20
Ende	1:256	1:10
14 Tg.	1:256	1:10
4 Woch.	1:1000	1:10
2-4Mon.	o	o

Sra.		
Datum	SF	KBR
19-10-63	1:16000	1:20
2-12	1:1000	1:10
16-12	1:256	1:10
20-1-64	1:1000	1:10
30-4	1:256	1:5
27-7	1:256	1:10
19-10-64	1:64000	1:20
Anfang	1:256	1:5
Mitte	1:256	neg.
Ende	1:256	1:5
14 Tg.	1:256	1:10
4 Woch.	1:256	1:10
3 Mon.	1:64	1:5

SF-KBR-Werte vor der Toxoplasmin-Behandlung (zu Abb. X) bei 5 Patienten

Literaturverzeichnis

1. Hellbrügge, Th.: Konnatale Toxoplasmose. Dr. E. Banaschewski-München-1957

2. Kabelitz, H.J.: Klinik der erworbenen Toxoplasmose. F.-Enke-Stuttgart-1962

3. derselbe in Kirchhoff und Kräubig - Toxoplasmose. Thieme-Stuttgart-1966

4. Alexander, M.: Toxoplasmose - Wissen und Praxis Nr.35(1964 G.-Lüttke-Verlag-Berlin

5. dieselbe in Z.ärztl.Fortbildung 1965, Heft 1

6. Frenkel, J.K.: Survey of ophthalmology - Toxoplasmosis - Symposium, Baltimore 1962. Williams a. Wilkins Comp.

7. Mohr und Piekarski: Die Toxoplasmose, eine meldepflichtige Infektionskrankheit. DMW 89, 1373-1378 u. 1400-1402 (1964)

8. Kräubig, H.: in Kirchhoff und Kräubig - Toxoplasmose. Thieme-Stuttgart-1966

8a. Eszbach, H. et al.: in Kirchhoff und Kräubig - Toxoplasmose. Thieme-Stuttgart-1966

9. Thalhammer, O.: Toxoplasmose bei Mensch und Tier. Maudrich-Wien-1957

10. derselbe Pränatale Erkrankungen der Menschen. Thieme-Stuttgart-1967

11. Langer, H.: Intrauterine Toxoplasmainfektion. Thieme-Stuttgart-1963

12. Jirovec, O. Cěch, A.: The importance of latent maternal infection w. Toxoplasma in Obstetrics. Fortschr.Geburth.Gynäk. 11, 1961, 41

13. Werner, H. Schmidtke, L. Tomaschek, G.: Toxoplasma-Infektion und Schwangerschaft. Klin. W'schr. 41 (1963), 96

14. s. in (6): S. 823

15. Frenkel, J.K.: Dermal hypersensitivity to Toxoplasma antigens (Toxoplasmin). Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med. 68 (1948), 634

16. derselbe Uveitis a. toxo plasmin-sensitivity Am. 3. Ophth. 32 (1949), 127

17. derselbe und Jacobs, L.: Ocular toxoplasmosis-Pathogenesis, diagnosis a. treatment. A.M.A. Arch. ophth. 59 (1958), 260

18. Paul, J.: Frühgeburt und Toxoplasmose. Urban u. Schwarzenberg-München/Berlin-1962

19. Vollbrechtshausen, R.: Z. Trop. med. Stuttgart 6 (1955), 155

20. nach(18): Frenkel, J.K. Fed. Roc. 11 (1952), 468

21. Cutchins, E.C. Warren, J.: Amer. J. Trop. Med. Hyg. 5 (1956), 197

22. Paul, S. Schlanstedt, R.: Z. Imm.-Forsch. 113 (1956), 1

23. Müller, F.: Toxoplasmose. VEB-Carl-Marhold-Halle (ohne Jahr) (Kapitel: Ergebnisse experimenteller Toxoplasmose)

24. Fair, J.R.: Stimulation of dye-test-antibodies in human volunteers using heat-killed Toxoplasma. Am. J. Ophth. 48 (1959), 322

25. Jira, J. Jirovec, O. Fend, F. Blaha, R. Bozděch, V.: Desensibilisierungsversuche mit Toxoplasmin. Z. ärztl. Fortb., Jena 57 (1963), 933

26. Handbuch d. Inneren Medizin. 4. Band, III. Teil Springer-Berlin etc.-1956 spezieller Teil S. 352 ff, 456 ff

27. Couvreur, J. Desmonts, G.: Der aktuelle Stand der Toxoplasmose-Behandlung: Vie Médicale 45, III (1964), 455

28. Hauss, W.A.: Lehrbuch der inneren Medizin J.F. Lehmann-München-1966

29. Eyles, D.E. Coleman, N.: Synergistic effect of sulfadiazine and Daraprim against experimental toxoplasmosis in the mouse. Antibiotics 3 (1953), 483

30. Koch, R. Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkolose. DMW Jahrg. 1890 (1029) und 1892 (101,1189) zit. n. 26

31. a) Moro, E. (perkutane Methode) Beitr. Klin. Tbk. 12 (1909), 207 zit.n.26

b) Renau, G. (intravenöse Methode) Beitr. Klin. Tbk. 89 (1937), 664 zit. n. 26

c) Sahli, H. — (intracutane Methode) Über die Tuberkulinbehandlung, 4. Aufl.: B.-Schwabe-1913, zit n. 26

d) Vos, B.H. — (2x wöchentl. Subcutantherapie) Tuberkulintherapie in Ther. d. Tuberkulose v. J. Berberich und P. Spiro, Leiden 1937 zit n. 26

e) Pottanger, F.M. — Tuberculin in diagnosis and treatment. St. Louis 1913 (154)

32. Rusti, J.: — Act. Tub. Scand. 35 (1958), 101 zit. n. 25

33. Virchow, R.: — DMW Jahrg. 1891, 1139 zit. n. 26

34. Germer, W.O.: — in Herrlich, H.: Handbuch der Schutzimpfungen Springer-Berlin etc.-1966 (Tab. 3)

35. — Handbuch der Kinderheilkunde - Band III Springer-Berlin etc.-1966 hier in Erdmann, G.: S. 85 und 89 Abb. und Tab.

36. Hansen, K.: — Lehrbuch d. klin. Allergologie. Thieme-Stuttgart-1967 (hier Fuchs, E.: S. 439)

37. — s. in 35: Tab. 15

38. — s. in 36: hier Schmidt, A.: S. 43 ff

39. — s. in 36: hier Werner, M.: S. 91

40. Letterer, E.: — Handbuch der allgemeinen Pathologie VII. Band/2. Teil, S. 5 und 6

41. — s. in 38: S. 64

42. Schmidt, H. Grabar, L.: — Die Besredka'sche Desensibilisierung Med. Klin. 54 (1959), 848

43. — s. in 36: Schadewald, H.: S. 15

44. — s. in 36: Gronemeyer, W.: Therapie allerg. Erkrankungen

45. Wiedemann, G.: — Untersuchungen zum Wesen der Desensibilisierung am Beispiel der Tuberkulin-Allergie und der Pollen-Allergie. DMW 5 (1956), 538

46. — s. in 38: Tab. S. 63

47. Berdel, W. Buddecke, E.: — Die allergische Stufenreaktion im tuberkulösen Organismus Beitr. klin. Tuberk. 104 (1950), 214

48. Loeschke, A.: Münch. Med. W'schr. 98 (1956), 1208

49. s. in 44: S. 522
s. in 38: S. 54

50. s. in 38: S. 54

51. Remky, H.: in Kirchhoff und Kräubig (1966)
Thieme-Stuttgart

52. s. in 3: S. 102

53. Kämmerer u. Michel: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen.
J.F. Bergmann-München-1956
(hier Weichardt u. Schrader:
Münch. Med. W'schr. 289 (1919), S. 306)

54. s. in 53: S. 306

55. s. in 35: hier Damerow, R.: S. 74

56. Michel, H.: Therapeutische Möglichkeiten im Bereich der klinischen Immunologie und Serologie - Monatskurse ärztl. Fortb. Heft 4 (1966)

57. s. in 38: S. 61

58. Radenbach, K.L.
Heinrich, F.: Pathophysiologie und Dynamik der NNR-Funktion bei den Infektionskrankheiten und deren prakt. Konsequenzen, dargestellt am Beispeil der Tuberkulose.
Méd. et Hyg. (Genève) 21 (1963)

59. Siim, J. Chr.: Diskussionsbeitrag zu Feldman
(in Feldman, H.H.: Toxoplasmosis Symposium, Baltimore, 1962)

60. s. in 8: S. 91, S. 55

61. Remky, H.: Toxoplasmosis, Argumenta et documenta opthalmologica.
J.F. Lehmann-München-1962

62. derselbe Provozierte Titeränderungen des SF-Testes und ihre Bedeutung für Diagnose und Therapie der ocularen Toxoplasmose.
Klin. W'schr. 42 (1964), 279

63. Müller, F. in Wildführ, G.: Toxoplasmose.
VEB-G. Fischer-Jena-1954

64. Francois, J.: La toxoplasmose et ses manifestations oculaire.
Nasson-Paris-1963
zit. n. 61

65. s. in 3: S. 31

66. s. in 18: S. 106

67. Pohle, H.D.: Klinische Probleme der postnatalen Toxoplasmose (nach einem Vortrag)
Berliner Ärzteblatt 9 (1965)

68. Jacobs, L.: Ocular toxoplasmosis in "Human toxoplasmosis". Munksgaard-Kopenhagen-1960 zit. n. 2

69. Frenkel, J.K.: J. Amer. Med. Ass. 140 (1949), 369 zit. n. 2

70. Rieger, H.: Die Augenveränderungen bei der Toxoplasmosis acquisita, in: Toxoplasmose-Kirchhoff und Kräubig Thieme-Stuttgart-1962 (1)

71. zit. n. 23: S. 84

72. Mohr, W.: Die Toxoplasmose, in: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. I, 2, S. 765 Springer-Berlin etc.-1952

73. Wegemann, T.: Über das Zusammentreffen von M. Hodgkin und Toxoplasmose (Diskussionsbeitrag) Schweiz. Med. W'schr. 93 (1963),2466

74. Beverly, J.K.: Congenital toxoplasma infections Proc. Roy. Soc. Med. 53 (1960), 111 zit. n. 10

75. Remington, J.S.et al.: Isolation of the encysted form of toxoplasma gondii from human sceletal muscle and brain. New. Engl. J. Med. 273 (1965), 1308 zit. n. 10

76. Francois, J.: Okuläre Spätrezidive bei kongenitaler Toxoplasmose. Ciba Symp. 11 (1963), 2

77. s. in 8: hier Werner, A.

78. s. in 8: hier Langer, A.

79. Genz, H.: Sozialhygienische Bedeutung der Toxoplasmose. Thieme-Stuttgart-1960, S. 69

80. Sabin, A.B. et al.: J. Amer. Med. Ass. 150 (1952), 1063 zit. n. 77

81. Desmonts, G. et al: Med. Child. Neurol. 4 (1962), 519 zit.n. 77

82. Cowen, D.
Wolf, A.: Experimental congenital toxoplasmosis I - III. J. Exp. Med. 92, (1950) zit. n. Flamm, H.: Die pränatalen Infektionen der Menschen.

83. Beverly, J.K.: Nature (Lond.) 183 (1959), 1348 zit. n. 11

84. Wildführ, G.: Z. Immun.-Forsch. 111 (1954), 110
zit. n. 11

85. Piekarski, G. et al.: Klin. W'schr. 28 (1950), 606
zit. n. 11

86. Remington, J.S. et al.: J. Lab. Clin. Med. 56 (1960), 879
zit. n. 11

87. Weinmann, D.: Toxoplasma and Abortion:
A field of further investigations.
Am. Soc. for the Study of Sterility
2.4.1960
Fertil. and Steril. 11 (1960), 525

88. Frenkel, J.K.: Wld. Neurol. 2 (1961), 1046
zit. n. 77

89. s. in 8

90. Geyer, E.: "Maskierte Abdominal-Toxoplasmose"
Med. Klin. 46 (1967), 1806

91. Wildführ, G.: Toxoplasmose als med. Problem.
Z. f. d. gesamte Hyg. u. i. Grenzgeb. (3)
Heft 6 (Dez. 1957), S. 417 ff.

92. Siim, J.Chr.: Toxoplasmosis acquisita lymphonodosa:
Clinical and pathological aspects.
N.Y. Acad. Sci. 64 (1956), 185-206
(u. Handbuch der spez. Pathologie)

93. Bobowski, S.J.
Reed, W.G.: Toxoplasmosis in an adult, presenting
as a space-occupying cerebral lesion.
A.M.A. Arch. Path. 65 (1958), 460 ff.
zit. n. 6

94. Kelemann, G.: Arch. Otolar. 68 (1958), 547
zit. n. 10

95. Mutschler, D.: Serountersuchungen bei neurolog. Kranken.
Der Nervenarzt 25 (1954), 474

96. Peters, G.: in: Lehrbuch der speziellen pathologischen
Anatomie, 11 u. 12. Aufl., Bd. III/1;(1958)
de-Gruyter-Berlin, S. 268

97. Wende, S.: Die Bedeutung der Toxoplasmose für die
Neurologie und Psychiatrie.
Arch. Psych. 194 (1956), 179

98. Merkblatt Nr. 20 des Bundesgesundheits-
amtes (Febr. 1964)

99. Eichenwald: New phenomenon: Production of recurrent
parasitaemia in chronic toxoplasmosis
by the infection of potent specific
antisere and its inhibition by cortico-
tropin (ACTH) and Cortisone.
Am. J. Dis. Child. 83 (1952), 73

100. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie (v. Lubarsch, O., Henke, F., Rössle, R.) I. Bd., III Teil, Bandteil H, Springer-Berlin etc.-1961, S.356 ff. und S. 343 ff.

101. Roth, F. Piekarski, G.: Virch. Arch. path. Anat. 332 (1959), 181

102. Thalhammer, O.: Handbuch d. Kinderheilkunde Band V, S.964 Spinger-Berlin etc.-1963

103. Jirovec, O. et al.: Studien mit dem Toxoplasmintest Zbl. f. Bakt. I Orig. 169 (1957), 129

104. Jirovec, O. Jira, J.: Das med. Bild 3 (1960), 70

105. Müller, F.: Grundriß d. med. Immunologie F. Enke-Stuttgart-(?)

106. Documenta Geigy - Wissenschaftl. Tabellen 6. Aufl. (1960)

107. Kabelitz, H.J.: Heidemann, W.D.: Untersuchungen zur Bewertung des Toxoplasmintests. Med. Klin. 61 (1966), 101

108. s. in 8: S. 41

109. Image-Roche 3/1969, S. 11 ff.

110. Alexander, M.: Epidemiologie, Klinik und Therapie der Toxoplasmose. Med. Klin. 65 (1970), 283

111. s. in 27

112. s. in 91

113. Begemann und Harwerth: Praktische Hämatologie (Taschenbuch) Thieme-Stuttgart-1967

114. Michel, H.: Überempfindlichkeitserscheinungen gegen Arzneimittel etc. Monatskurse f. ärztl. Fortbildung (Jan.1966) Heft 1

115. Radenbach, K.L.: Die Rekonvaleszenz bei Tuberkulose (im Manuskript vorgelegen)

116. Connolly, C.S.: Hodgkin's disease associated with Toxoplasma gondii. Arch. Int. Med. (Chic.) 112 (1963), 393

117. Hoering, F.O.: Klin. Infektionslehre. Springer-Berlin etc.-1962

118. zit. n. 35: Freerksen, E.: Die Tuberkulin-Reaktion DMW 85 (1960), 1926

119. Medical Tribune (Verlegerbeilage zu Nr. 16, April 1970, Ausgabe f. Deutschland) Colloque international "La toxoplasmose". Genf 1970

120. Alexander, M. et al.: Wirkung von Toxoplasmin auf die Lymphknoten der weißen Maus. Verh. d. Deut. Ges. f. inn. Med. 72. Kongr. 1966, S. 331 ff. J.F. Bergmann-München-1966

Mein besonderer Dank gilt der Leiterin der Infektionsabteilung der I. Med. Klinik im Städt. Krankenhaus Westend der Freien Universität Berlin, Frau Professor Dr. med. M. Alexander, die mir das Thema zur Bearbeitung übertrug und mir an ihrer Klinik alle Hilfen und Mittel bot, die die Durchführung dieser recht aufwendigen Untersuchungen im Rahmen eines Klinikbetriebes ambulant ermöglichten.

Mein großer Dank gilt auch der Parasitologischen Abteilung des Robert-Koch-Instituts in Berlin (Leitung: Prof. Dr. med. H. Kunert) für die bereitwillige Ausführung der vielen Sabin-Feldman- und KBR-Teste, wodurch eine Standardisierung dieser Ergebnisse gegeben war.

Ferner habe ich Herrn Dr. med. W. Heyl, Leiter der chem.-pharm. Fabrik Heyl & Co. in Berlin 37 sehr zu danken für die freundliche Überlassung der Toxoplasmin-Antigensera zur Diagnostik (Hauttest) und zur Therapie (Toxoplasmin-"SIB"-Therapeuticum).

Mein besonderer Dank gilt der Leiterin der Infektionsabteilung der I. Med. Klinik im Städt. Krankenhaus Westend der Freien Universität Berlin, Frau Professor Dr. med. M. Alexander, die mir das Thema zur Bearbeitung übertrug und mir an ihrer Klinik alle Hilfen und Mittel bot, die die Durchführung dieser recht aufwendigen Untersuchungen im Rahmen eines Klinikbetriebes ambulant ermöglichten.

Mein großer Dank gilt auch der Parasitologischen Abteilung des Robert-Koch-Instituts in Berlin (Leitung: Prof. Dr. med. H. Kunert) für die bereitwillige Ausführung der vielen Sabin-Feldman- und KBR-Teste, wodurch eine Standardisierung dieser Ergebnisse gegeben war.

Ferner habe ich Herrn Dr. med. W. Heyl, Leiter der chem.-pharm. Fabrik Heyl & Co. in Berlin 37 sehr zu danken für die freundliche Überlassung der Toxoplasmin-Antigensera zur Diagnostik (Hauttest) und zur Therapie (Toxoplasmin-"SIB"-Therapeuticum).

Lebenslauf

Am 23. März 1939 wurde ich, Joachim Lais, als Sohn des Juristen Dr. jur. Rudolf Lais und seiner Ehefrau Gerda, geb. Hoppe, in Berlin geboren. Die Einschulung erfolgte 1945 in Predöhl - Ostprignitz; nach vierfachem Wohnungs- und Schulwechsel kam ich 1950 auf das Realgymnasium in Bünde/Westfalen, 1951 auf das humanistische Heinrich-von-Gagern-Gymnasium in Frankfurt/Main. Hier bestand ich 1959 das Abitur. Anschließend leistete ich den einjährigen Grundwehrdienst bei einer Sanitätseinheit vorwiegend in Marburg/Lahn ab.

1960 begann ich das Medizinstudium in Frankfurt/Main und wechselte nach bestandener naturwissenschaftlicher Vorprüfung 1961 an die Freie Universität Berlin über, wo ich im Frühjahr 1967 auch das medizinische Staatsexamen absolvierte. 1965 erfolgte die Eheschließeung mit der damaligen Kandidatin der Medizin Marianne, geb. Knörzer; 1966 und 1968 wurden unsere Töchter Kathrin und Anja geboren.

Nach Ableistung der zweijährigen Medizinalpraktikantenzeit, die neben den Grundfächern: Interne Medizin, Chirurgie und Gynäkologie auf Abteilungen für Anaesthesie und Intensivpflege, Urologie und Pathologie abgeleistet wurden, erhielt ich im Mai 1969 die Approbation als Arzt. Seitdem befinde ich mich in der urologischen Facharztweiterbildung an der Urologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Moabit in Berlin (Dirigierender Arzt: Dr. med. W. Heinrich).